PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Comirnaty 30 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA, modificiranih nukleozida)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ovo je višedozna bočica čiji se sadržaj prije primjene mora razrijediti.

Nakon razrjeđivanja, jedna bočica (0,45 ml) sadrži 6 doza od 0,3 ml, vidjeti dijelove 4.2 i 6.6.

Jedna doza (0,3 ml) sadrži 30 mikrograma tozinamerana, mRNA cjepiva (u lipidnim nanočesticama) protiv bolesti COVID-19.

Tozinameran je jednolančana glasnička RNA (mRNA) s kapom na 5'-kraju, koja kodira protein šiljka (S, engl. *spike*) virusa SARS-CoV-2, dobivena pomoću *in vitro* transkripcije iz odgovarajućih predložaka DNA, bez korištenja stanica.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za disperziju za injekciju (sterilni koncentrat).
Cjepivo je bijela do gotovo bijela zamrznuta disperzija (pH: 6,9 – 7,9).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Comirnaty je indiciran u osoba u dobi od 12 godina i starijih za aktivnu imunizaciju radi sprječavanja bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

<u>Doziranje</u>

Osobe u dobi od 12 godina i starije
Comirnaty se, nakon razrjeđivanja, primjenjuje intramuskularno u 2 doze (svaka od 0,3 ml) za primarno cijepljenje. Preporučuje se primijeniti drugu dozu 3 tjedna nakon prve doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Za docjepljivanje (treća doza) Comirnaty se može primijeniti intramuskularno najmanje 6 mjeseci nakon druge doze osobama u dobi od 18 godina i starijima. Odluku o tome kada i kome primijeniti treću dozu cjepiva Comirnaty treba donijeti na temelju dostupnih podataka o učinkovitosti cjepiva, uzimajući u obzir ograničene podatke o sigurnosti primjene (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Međusobna zamjenjivost cjepiva Comirnaty s cjepivima protiv bolesti COVID-19 drugih proizvođača za dovršenje primarnog cijepljenja ili docjepljivanje (treća doza) nije ustanovljena. Osobe koje su primile 1 dozu cjepiva Comirnaty moraju primiti i drugu dozu cjepiva Comirnaty kako bi dovršile primarno cijepljenje, što vrijedi i za sve dodatne doze. Doze cjepiva Comirnaty 30 mikrograma/doza koncentrata za disperziju za injekciju nakon razrjeđivanja i Comirnaty 30 mikrograma/doza disperzije za injekciju smatraju se međusobno zamjenjivima.

Teško imunokompromitirani u dobi od 12 godina i stariji
Osobama koje su teško imunokompromitirane treću dozu može se dati najmanje 28 dana nakon druge doze (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost cjepiva Comirnaty u pedijatrijskih ispitanika mlađih od 12 godina nisu još ustanovljene. Dostupni su ograničeni podaci.

Starija populacija
Nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba u dobi od ≥ 65 godina. Sigurnost i imunogenost cjepiva Comirnaty za docjepljivanje (treća doza) osoba u dobi od 65 godina i starijih temelji se na podacima o sigurnosti i imunogenosti u odraslih u dobi od 18 do 55 godina.

Način primjene

Comirnaty se, nakon razrjeđivanja, mora primijeniti intramuskularno (vidjeti dio 6.6).

Nakon razrjeđivanja, bočice cjepiva Comirnaty sadrže 6 doza od 0,3 ml cjepiva. Da bi se iz jedne bočice dobilo 6 doza, potrebno je upotrebljavati štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje šeste doze iz iste bočice. Neovisno o vrsti štrcaljke i igle:

- Jedna doza mora sadržavati 0,3 ml cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,3 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Nemojte kombinirati preostalo cjepivo iz više bočica.

Najbolje mjesto je deltoidni mišić nadlaktice.

Nemojte ubrizgati cjepivo intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

Cjepivo se ne smije miješati u istoj štrcaljki s drugim cjepivima ili lijekovima.

Za mjere opreza koje treba poduzeti prije primjene cjepiva vidjeti dio 4.4.

Za upute o odmrzavanju, rukovanju i zbrinjavanju cjepiva vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Opće preporuke

Preosjetljivost i anafilaksija
Zabilježeni su slučajevi anafilaksije. Potrebno je uvijek osigurati promptnu dostupnost odgovarajućeg medicinskog liječenja i nadzora cijepljene osobe u slučaju da nakon primjene cjepiva nastane anafilaktička reakcija.

Preporučuje se pažljivo promatranje najmanje 15 minuta nakon cijepljenja. Drugu dozu cjepiva ne smije se dati onima koji su imali anafilaktičku reakciju na prvu dozu cjepiva Comirnaty.

Miokarditis i perikarditis
Nakon primjene cjepiva Comirnaty zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi miokarditisa i perikarditisa. Ti su se slučajevi uglavnom dogodili unutar 14 dana nakon cijepljenja, češće nakon druge doze cjepiva i češće u mlađih muškaraca. Dostupni podaci upućuju na to da se tijek miokarditisa i perikarditisa nakon cijepljenja ne razlikuje od miokarditisa ili perikarditisa općenito.

Zdravstveni radnici trebaju obratiti pozornost na znakove i simptome miokarditisa i perikarditisa. Cijepljenim osobama treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć ako se nakon cijepljenja kod njih pojave simptomi koji upućuju na miokarditis ili perikarditis, kao što su (akutna i ustrajna) bol u prsnom košu, nedostatak zraka ili palpitacije.

Zdravstveni radnici trebaju slijediti smjernice i/ili potražiti savjet specijalista radi dijagnoze i liječenja tog stanja.

Rizik od miokarditisa nakon treće doze cjepiva Comirnaty još nije okarakteriziran.

Reakcije povezane s anksioznošću
Prilikom samog postupka cijepljenja mogu nastati reakcije povezane s anksioznošću, uključujući i vazovagalne reakcije (sinkopa), hiperventilaciju ili stresne reakcije (npr. omaglica, palpitacije, povećana srčana frekvencija, promjene krvnog tlaka, trnci i znojenje). Stresne su reakcije privremene i prolaze same od sebe. Osobama treba savjetovati da o simptomima obavijeste zdravstvenog radnika koji ih cijepi, radi procjene. Važno je poduzeti mjere opreza kako bi se izbjegla ozljeda zbog nesvjestice.

Istodobno prisutne bolesti
Cijepljenje treba odgoditi u osoba koje boluju od akutne, teške febrilne bolesti ili akutne infekcije. Cijepljenje ne treba odgoditi ako je prisutna manja infekcija i/ili malo povišena tjelesna temperatura.

Trombocitopenija i poremećaji zgrušavanja krvi
Kao i kod drugih intramuskularnih injekcija, cjepivo treba primjenjivati s oprezom osobama koje primaju antikoagulantnu terapiju ili onima s trombocitopenijom ili nekim poremećajem zgrušavanja krvi (kao što je hemofilija), zato što nakon primjene intramuskularne injekcije u tih osoba može doći do krvarenja ili nastanka modrica.

Imunokompromitirane osobe
Djelotvornost i sigurnost ovog cjepiva nisu procijenjene u imunokompromitiranih osoba, uključujući one koje primaju imunosupresivnu terapiju. Djelotvornost cjepiva Comirnaty može biti manja u imunokompromitiranih osoba.

Preporuka da se razmotri primjena treće doze u teško imunokompromitiranih osoba temelji se na ograničenim serološkim dokazima iz opisa niza slučajeva u literaturi o kliničkom zbrinjavanju bolesnika s ijatrogenom imunokompromitiranošću nakon transplantacije solidnog organa (vidjeti dio 4.2).

Trajanje zaštite
Trajanje zaštite stečene ovim cjepivom nije poznato i još se utvrđuje u kliničkim ispitivanjima koja su u tijeku.

Ograničenja učinkovitosti cjepiva
Kao i druga cjepiva, i cjepivo Comirnaty možda neće pružiti zaštitu svim cijepljenim osobama. Pojedinci možda neće biti potpuno zaštićeni dok ne protekne 7 dana od druge doze cjepiva.

Pomoćne tvari

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalija po dozi, tj. zanemarive količine kalija.

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Istodobna primjena cjepiva Comirnaty s drugim cjepivima nije ispitana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Iskustvo s primjenom cjepiva Comirnaty u trudnica je ograničeno. Ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravan ili neizravan štetan učinak na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Primjenu cjepiva Comirnaty tijekom trudnoće treba razmotriti samo kad su moguće koristi veće od bilo kojih potencijalnih rizika za majku i fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se cjepivo Comirnaty u majčino mlijeko.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Comirnaty ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neki učinci navedeni u dijelu 4.8 mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost primjene cjepiva Comirnaty ocijenjena je u ispitanika u dobi od 12 godina i starijih u 2 klinička ispitivanja koja su uključila 23 205 ispitanika (22 074 ispitanika u dobi od 16 godina i starijih i 1131 adolescenta u dobi od 12 do 15 godina) koji su primili najmanje jednu dozu cjepiva Comirnaty.

Sveukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina bio je sličan onome opaženom u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih.

Nadalje, 306 ispitanika u dobi od 18 do 55 godina već uključenih u fazu 3 docijepljeno je (treća doza) cjepivom Comirnaty približno 6 mjeseci nakon druge doze. Sveukupni sigurnosni profil prilikom docjepljivanja (treća doza) bio je sličan onome viđenom nakon 2 doze.

Ispitanici u dobi od 16 godina i stariji – nakon 2 doze
U ispitivanju 2, ukupno je 22 026 ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih primilo najmanje 1 dozu cjepiva Comirnaty, a ukupno 22 021 ispitanik u dobi od 16 godina ili starijih primio je placebo (uključujući 138 adolescenata u dobi od 16 i 17 godina u skupini koja je primila cjepivo i 145 adolescenata te dobi u skupini koja je primila placebo). Ukupno je 20 519 ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih primilo 2 doze cjepiva Comirnaty.

U vrijeme analize ispitivanja 2 s prestankom prikupljanja podataka 13. ožujka 2021. za placebom kontrolirano slijepo razdoblje praćenja do datuma otkrivanja jesu li ispitanici primili cjepivo ili placebo, ukupno je nakon druge doze cjepiva, a tijekom ≥ 4 mjeseca, praćen 25 651 (58,2%) ispitanik (13 031 koji je primio Comirnaty i 12 620 koji su primili placebo) u dobi od 16 godina ili stariji. Među njima je bilo ukupno 15 111 ispitanika (7704 koji su primili Comirnaty i 7407 koji su primili placebo) u dobi od 16 do 55 godina i ukupno 10 540 ispitanika (5327 koji su primili Comirnaty i 5213 koji su primili placebo) u dobi od 56 godina i starijih.

Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih koji su primili 2 doze bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 80%), umor (> 60%), glavobolja (> 50%), mialgija (> 40%), zimica (> 30%), artralgija (> 20%), pireksija (> 10%) i oticanje na mjestu primjene injekcije (> 10%) i obično su bile blagog ili umjerenog intenziteta te su se povukle u roku od nekoliko dana nakon cijepljenja. Nešto manja učestalost događaja reaktogenosti bila je povezana s većom dobi.

Sigurnosni profil u 545 ispitanika u dobi od 16 godina i starijih koji su primili Comirnaty, a bili su seropozitivni na SARS-CoV-2 na početku ispitivanja, bio je sličan onome opaženom u općoj populaciji.

Adolescenti u dobi od 12 do 15 godina – nakon 2 doze
U analizi ispitivanja 2 temeljenoj na podacima prikupljenima do datuma prestanka prikupljanja podataka 13. ožujka 2021., što je bio zaključni datum prikupljanja podataka, 2260 adolescenata (1131 primio je Comirnaty, a 1129 placebo) bilo je u dobi od 12 do 15 godina. Među njima je 1308 adolescenata (660 primilo je Comirnaty, a 648 placebo) praćeno najmanje 2 mjeseca nakon druge doze cjepiva Comirnaty. U tijeku je procjena sigurnosti primjene u ispitivanju 2.

Najčešće nuspojave u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina koji su primili 2 doze bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 90%), umor i glavobolja (> 70%), mialgija i zimica (> 40%), artralgija i pireksija (>20 %).

Ispitanici u dobi od 18 godina i stariji – nakon docjepljivanja (treća doza)
Podskupina od 306 odraslih ispitanika u dobi od 18 do 55 godina iz ispitivanja 2 faze 2/3 koji su dovršili izvorno cijepljenje dvjema dozama cjepiva Comirnaty docijepljena je (treća doza) cjepivom Comirnaty približno 6 mjeseci (raspon: od 4,8 do 8,0 mjeseci) nakon druge doze.

Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 18 do 55 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 80%), umor (> 60%), glavobolja (> 40%), mialgija (> 30%), zimica i artralgija (> 20%).

<u>Tablični prikaz nuspojava u kliničkim ispitivanjima i iz iskustva nakon stavljanja cjepiva u promet u osoba u dobi od 12 godina i starijih</u>

Nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja navedene su u daljnjem tekstu prema sljedećim kategorijama učestalosti:

vrlo često (≥ 1/10)
često (≥ 1/100 i < 1/10)
manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)
rijetko (≥ 1/10 000 i <1/1000)
vrlo rijetko (<1/10 000)
nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Nuspojave u kliničkim ispitivanjima cjepiva Comirnaty i iz iskustva nakon njegova stavljanja u promet u osoba u dobi od 12 godina i starijih

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji krvi i limfnog sustava			limfadenopatija[a]		
Poremećaji imunološkog sustava			reakcije preosjetljivosti (npr. osip, pruritus, urtikarija[b], angioedem[b])		anafilaksija
Poremećaji metabolizma i prehrane			smanjeni apetit		
Psihijatrijski poremećaji			nesanica		
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja		letargija	akutna periferna paraliza ličnog živca[c]	
Srčani poremećaji					miokarditis[d]; perikarditis[d]
Poremećaji probavnog sustava	proljev[d]	mučnina, povraćanje[d]			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			hiperhidroza; noćno znojenje		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija; mialgija		bol u udovima[e]		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol na mjestu primjene injekcije; umor; zimica; pireksija[f], oticanje na mjestu primjene injekcije	crvenilo na mjestu primjene injekcije	astenija; malaksalost; pruritus na mjestu primjene injekcije		jako oticanje ekstremiteta u koji je primijenjeno cjepivo[d]; oticanje lica[g]

a. U usporedbi s ispitanicima koji su primili 2 doze, u ispitanika koji su docijepljeni (treća doza) opažena je veća učestalost limfadenopatije (5,2% naspram 0,4%).
b. Kategorija učestalosti za urtikariju i angioedem bila je Rijetko.
c. Tijekom razdoblja praćenja sigurnosti primjene u kliničkom ispitivanju do 14. studenog 2020., akutna periferna paraliza (ili pareza) ličnog živca zabilježena je u četiri ispitanika u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19. Nastupila je 37. dana nakon 1. doze (ispitanik nije primio 2. dozu) te 3., 9. i 48. dana nakon 2. doze. U skupini koja je primila placebo nije bilo zabilježenih slučajeva akutne periferne paralize (ili pareze) ličnog živca.
d. Nuspojava utvrđena nakon stavljanja cjepiva u promet.
e. Odnosi se na ruku u koju je primijenjeno cjepivo.
f. Veća učestalost pireksije bila je opažena nakon 2. doze nego nakon prve doze.
g. Nakon stavljanja cjepiva u promet prijavljeno je oticanje lica kod primatelja cjepiva kojima je u prošlosti primjenjivana injekcija dermalnih punila (filera).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V i navedu broj serije/Lot ako je dostupan.

4.9 Predoziranje

Dostupni su podaci o predoziranju u 52 ispitanika uključena u kliničko ispitivanje koja su zbog pogreške u razrjeđivanju primila 58 mikrograma cjepiva Comirnaty. Cijepljeni ispitanici nisu prijavili povećanje reaktogenosti ili nuspojava.

U slučaju predoziranja, preporučuje se praćenje vitalnih funkcija i eventualno simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepiva, druga virusna cjepiva, ATK oznaka: J07BX03

Mehanizam djelovanja

Glasnička RNA modificiranih nukleozida u cjepivu Comirnaty (tozinameran) formulirana je u lipidnim nanočesticama koje omogućuju ulazak nereplicirajuće RNA u stanice domaćina što dovodi do prolazne ekspresije antigena S virusa SARS-CoV-2. Ova mRNA kodira protein S pune duljine, usidren u virusnu membranu, s dvije točkaste mutacije unutar središnje uzvojnice. Mutacija ove dvije aminokiseline u prolin drži protein S u antigenski poželjnoj prefuzijskoj konformaciji. Cjepivo potiče imunosni odgovor i u obliku neutralizirajućih protutijela i u obliku staničnog imunosnog odgovora na antigen šiljka, S (engl. *spike*), što može pridonijeti zaštiti od bolesti COVID-19.

Djelotvornost

Ispitivanje 2 je multicentrično, multinacionalno, randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje faze 1/2/3 sa zaslijepljenim promatračima, za određivanje doze, odabir kandidata za cijepljenje i utvrđivanja djelotvornosti u ispitanika u dobi od 12 i više godina. Randomizacija je bila stratificirana prema dobi: od 12 do 15 godina, od 16 do 55 godina i od 56 godina naviše, s time da je najmanje 40% ispitanika bilo u stratumu od ≥ 56 godina. Iz ispitivanja su isključene imunokompromitirane osobe i one koje su prethodno imale kliničku ili mikrobiološku dijagnozu bolesti COVID-19. Uključeni su bili ispitanici s već prisutnom stabilnom bolešću, definiranom kao bolest koja ne zahtijeva značajnu promjenu terapije ili hospitalizaciju zbog pogoršanja bolesti tijekom 6 tjedana prije uključenja u ispitivanje, kao i ispitanici s poznatom stabilnom infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV), virusom hepatitisa C (HCV) ili virusom hepatitisa B (HBV).

Djelotvornost u ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih – nakon 2 doze
U dijelu faze 2/3 ispitivanja 2, na temelju podataka prikupljenih do 14. studenog 2020., približno 44 000 ispitanika bilo je podjednako randomizirano kako bi primilo 2 doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 ili placeba. Analize djelotvornosti uključile su ispitanike koji su primili drugu dozu cjepiva unutar 19 do 42 dana nakon prve doze cjepiva. Većina (93,1%) cijepljenih ispitanika primila je drugu dozu 19 dana do 23 dana nakon prve doze. Ispitanike je planirano pratiti do 24 mjeseca nakon druge doze radi ocjene sigurnosti i djelotvornosti cjepiva protiv bolesti COVID-19. Da bi primili placebo ili mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 u kliničkom ispitivanju, ispitanici su morali paziti da im od cijepljenja ili do cijepljenja protiv gripe protekne najmanje 14 dana. Da bi primili placebo ili mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 u kliničkom ispitivanju, ispitanici su morali paziti da im od primanja ili do primanja lijekova iz ljudske krvi/plazme ili imunoglobulina protekne najmanje 60 dana u razdoblju do zaključenja ispitivanja.

Analiza primarne mjere ishoda za djelotvornost uključila je populaciju od 36 621 ispitanika u dobi od 12 i više godina (18 242 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i 18 379 u skupini koja je primila placebo) u kojih nije bilo dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do

7. dana nakon druge doze. Nadalje, 134 ispitanika bilo je u dobi od 16 i 17 godina (66 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i 68 u skupini koja je primila placebo), a 1616 ispitanika bilo je u dobi od 75 godina i starije (804 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i 812 u skupini koja je primila placebo).

U vrijeme primarne analize djelotvornosti, ispitanici su bili praćeni radi eventualne simptomatske bolesti COVID-19 ukupno 2214 osoba-godina u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i ukupno 2222 osoba-godina u skupini koja je primila placebo.

Nije bilo značajnih kliničkih razlika u cjelokupnoj djelotvornosti cjepiva u ispitanika u kojih je postojao rizik od teške bolesti COVID-19, uključujući ispitanike s 1 ili više komorbiditeta koji povećavaju rizik od teške bolesti COVID-19 (npr. astma, indeks tjelesne mase (ITM) ≥ 30 kg/m^2, kronična plućna bolest, šećerna bolest, hipertenzija).

Podaci o djelotvornosti cjepiva prikazani su u tablici 2.

Tablica 2: Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze prema dobnim podskupinama – ispitanici bez dokaza infekcije do 7. dana od primanja 2. doze – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana)

Prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze u ispitanika bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2*			
Podskupina	**mRNA cjepivo protiv COVID-19 N[a] = 18 198 slučajevi n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18 325 slučajevi n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])**	**Djelotvornost cjepiva % (95% CI)[e]**
svi ispitanici	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
u dobi od 16 do 64 godine	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
u dobi od 65 godina i stariji	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
u dobi od 65 do 74 godine	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
u dobi od 75 godina i stariji	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT-PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19*. [*Definicija slučaja: (najmanje 1 od navedenog) vrućica, pojava ili pogoršanje kašlja, pojava ili pogoršanje nedostatka zraka, zimica, pojava ili pojačanje bola u mišićima, novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa, grlobolja, proljev ili povraćanje.]

* U analizu su bili uključeni ispitanici koji nisu imali ni serološki ni virološki dokaz (u razdoblju do 7. dana nakon primanja zadnje doze) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj., koji su imali negativan nalaz na protutijela koja se vezuju na N protein [serum] prilikom prvog dolaska i kojima nije otkriven SARS-CoV-2 testom amplifikacije nukleinskih kiselina (NAAT) [obrisak nosa] prilikom prvog i drugog dolaska) i imali su negativan rezultat testa NAAT (obrisak nosa) prilikom bilo kojeg nepredviđenog dolaska u razdoblju do 7. dana nakon 2. doze.

a. N = broj ispitanika u navedenoj skupini.
b. n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda.
c. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.
d. n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda.

e. Dvostrani interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja. CI nije prilagođen na višestrukost.

Djelotvornost mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 u sprječavanju prve pojave bolesti COVID-19 nakon 7. dana poslije 2. doze u usporedbi s placebom iznosila je 94,6% (95%-tni interval pouzdanosti od 89,6% do 97,6%) u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2.

Nadalje, analize primarne mjere ishoda za djelotvornost po podskupinama pokazale su sličnu brojčanu procjenu (engl. *point estimate*) djelotvornosti u oba spola, među etničkim skupinama i ispitanicima sa zdravstvenim komorbiditetima povezanima s visokim rizikom od teškog oblika bolesti COVID-19.

Ažurirane analize djelotvornosti provedene su s dodatnim potvrđenim slučajevima bolesti COVID-19 zabilježenima tijekom slijepog, placebom kontroliranog razdoblja praćenja, odnosno u razdoblju do 6 mjeseci nakon druge doze cjepiva u populaciji za analizu djelotvornosti.

Ažurirani rezultati za djelotvornost cjepiva prikazani su u tablici 3.

Tablica 3: Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze prema dobnim podskupinama – ispitanici bez dokaza prethodne infekcije* virusom SARS-CoV-2 do 7. dana od primanja 2. doze – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana) tijekom placebom kontroliranog razdoblja praćenja

Podskupina	mRNA cjepivo protiv COVID-19 N[a] = 20 998 slučajevi n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])	Placebo N[a] = 21 096 slučajevi n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])	Djelotvornost cjepiva % (95% CI[e])
svi ispitanici[f]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
u dobi od 16 do 64 godine	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
u dobi od 65 godina i stariji	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
u dobi od 65 do 74 godine	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
u dobi od 75 godina i stariji	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT-PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19 (simptomi su bili: vrućica; pojava ili pogoršanje kašlja; pojava ili pogoršanje nedostatka zraka; zimica; pojava ili pojačanje bola u mišićima; novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa; grlobolja; proljev; povraćanje).

* U analizu su bili uključeni ispitanici u kojih nije bilo dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj., koji su imali negativan nalaz na protutijela koja se vezuju na N protein [serum] prilikom prvog dolaska i kojima nije otkriven SARS-CoV-2 testom NAAT [obrisak nosa] prilikom prvog i drugog dolaska) i koji su imali negativan rezultat testa NAAT (obrisak nosa) prilikom bilo kojeg nepredviđenog dolaska u razdoblju do 7. dana nakon 2. doze.

a. N = broj ispitanika u navedenoj skupini.
b. n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda.
c. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.
d. n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda.
e. Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja.

f. Uključeni potvrđeni slučajevi među ispitanicima u dobi od 12 do 15 godina: 0 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv COVID-19; 16 u skupini koja je primila placebo.

U ažuriranoj analizi djelotvornosti, djelotvornost mRNA cjepiva protiv COVID-19 u sprječavanju prve pojave bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja druge doze iznosila je, u usporedbi s placebom, 91,1% (95% CI od 88,8% do 93,0%) u ispitanika u populaciji u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2.

Nadalje, ažurirane analize djelotvornosti prema podskupinama pokazale su sličnu brojčanu procjenu (engl. *point estimate*) djelotvornosti u oba spola, među etničkim skupinama, geografskim područjima i ispitanicima sa zdravstvenim komorbiditetima i pretilošću koji su povezani s visokim rizikom od teškog oblika bolesti COVID-19.

Djelotvornost protiv teškog oblika bolesti COVID-19
Ažurirane analize sekundarnih mjera ishoda za djelotvornost podupiru korist mRNA cjepiva protiv COVID-19 u sprječavanju teškog oblika bolesti COVID-19.

Od 13. ožujka 2021., djelotvornost cjepiva protiv teškog oblika bolesti COVID-19 prikazana je samo za ispitanike s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tablica 4) s obzirom na to da je broj slučajeva bolesti COVID-19 u ispitanika bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 bio isti kao i u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 i u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv COVID-19 i u skupini koja je primila placebo.

Tablica 4: Djelotvornost cjepiva – prva pojava teškog oblika bolesti COVID-19 u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 prema Američkoj agenciji za hranu i lijekove (FDA)* nakon 1. doze ili nakon 7. dana od primanja 2. doze u placebom kontroliranom razdoblju praćenja

	mRNA cjepivo protiv COVID-19 slučajevi n1[a] vrijeme praćenja (n2[b])	**Placebo slučajevi n1[a] vrijeme praćenja (n2[b])**	**Djelotvornost cjepiva % (95% CI[c])**
nakon 1. doze[d]	1 8,439[e] (22 505)	30 8,288[e] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dana nakon 2. doze[f]	1 6,522[g] (21 649)	21 6,404[g] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT-PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19 (simptomi su bili: vrućica; pojava ili pogoršanje kašlja; pojava ili pogoršanje nedostatka zraka; zimica; pojava ili pojačanje bola u mišićima; novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa; grlobolja; proljev; povraćanje).
* FDA definira teški oblik bolesti COVID-19 kao potvrđeni COVID-19 i prisutnost najmanje 1 od sljedećeg:

- Klinički znakovi u mirovanju koji upućuju na tešku sistemsku bolest (frekvencija disanja ≥ 30 udisaja u minuti, srčana frekvencija ≥ 125 otkucaja u minuti, zasićenost kisikom ≤ 93% pri udisanju sobnog zraka na razini mora ili omjer parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi i udjela kisika u udahnutoj smjesi < 300 mmHg)
- Zatajenje disanja [definirano kao potreba za visokoprotočnim kisikom, neinvazivnom ventilacijom, mehaničkom ventilacijom ili izvantjelesnom membranskom oksigenacijom (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO)]
- Dokazani šok (sistolički tlak < 90 mmHg, dijastolički tlak < 60 mmHg ili zahtijeva primjenu vazopresora)
- Značajna akutna bubrežna, jetrena ili neurološka disfunkcija
- Prijam u jedinicu intenzivnog liječenja
- Smrt.

a. n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda
b. n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda
c. Dvostrani interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove

metode, prilagođeno vremenu praćenja.

d. Djelotvornost procijenjena na temelju cjelokupne dostupne populacije za procjenu djelotvornosti koja je primila prvu dozu (modificirana populacija predviđena za liječenje) a koja uključuje sve randomizirane ispitanike koji su primili najmanje jednu dozu ispitivane intervencije.
e. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 1. doze do kraja razdoblja praćenja.
f. Djelotvornost procijenjena na temelju populacije u koje se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana) koja je uključivala sve pogodne randomizirane ispitanike koji primili dozu ili sve doze ispitivane intervencije onako kako su bili randomizirani unutar prethodno definiranog vremenskog razdoblja i nisu na važan način odstupali od protokola prema mišljenju kliničara.
g. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.

Djelotvornost i imunogenost u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina – nakon 2 doze
U analizi ispitivanja 2 u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina bez dokaza prethodne infekcije, među 1005 ispitanika koji su primili cjepivo nije bilo slučajeva, dok je među njih 978 koji su primili placebo bilo 16 slučajeva. Brojčana procjena djelotvornosti je 100% (95% interval pouzdanosti 75,3; 100,0). Među ispitanicima s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije bilo je 0 slučajeva među njih 1119 koji su primili cjepivo i 18 slučajeva među 1110 ispitanika koji su primili placebo. To također pokazuje da je djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, 100% (95% interval pouzdanosti 78,1; 100,0).

U ispitivanju 2, analiza titra neutralizirajućih protutijela na SARS-CoV-2 1 mjesec nakon 2. doze provedena je u nasumično odabranoj podskupini ispitanika koji nisu imali serološki ili virološki dokaz prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, pri čemu je uspoređen odgovor u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina (n = 190) s odgovorom u ispitanika u dobi od 16 do 25 godina (n = 170).

Omjer geometrijske srednje vrijednosti titra (engl. *geometric mean titres*, GMT) u skupini ispitanika u dobi od 12 do 15 godina i onog u skupini u dobi od 16 do 25 godina iznosio je 1,76, uz dvostrani 95% CI od 1,47 do 2,10. Tako je zadovoljen kriterij neinferiornosti od 1,5 puta, s obzirom na to da je donja granica dvostranog 95% CI za omjer geometrijskih srednjih vrijednosti [GMR] bila > 0,67.

Imunogenost u ispitanika u dobi od 18 godina i starijih – nakon docjepljivanja (treća doza)
Učinkovitost docjepljivanja cjepivom Comirnaty temeljila se na procjeni 50%-tnog titra neutralizirajućih protutijela (NT50) protiv virusa SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). U ispitivanju 2, analize NT50 1 mjesec nakon docjepljivanja u usporedbi s onim 1 mjesec nakon primarnog cijepljenja u osoba u dobi od 18 do 55 godina bez serološkog ili virološkog dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 u prvih mjesec dana nakon docjepljivanja pokazale su neinferiornost i omjera geometrijskih srednjih vrijednosti (GMR) i razlike u stopama serološkog odgovora. Serološki odgovor u ispitanika definiran je kao postizanje ≥4-strukog povećanja vrijednosti NT50 u odnosu na početnu (prije primarnog cijepljenja). Ove su analize sažeto prikazane u tablici 5.

Tablica 5: Test neutralizirajućih protutijela na SARS-CoV-2 – NT50 (titar)† (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – usporedba GMT vrijednosti i stope seroloških odgovora 1 mjesec nakon docjepljivanja i 1 mjesec nakon primarnog cijepljenja – ispitanici u dobi od 18 do 55 godina bez dokaza infekcije u prvih mjesec dana nakon docjepljivanja* – populacija u koje se mogla procijeniti imunogenost docjepljivanja±

	n	**1 mjesec nakon docjepljivanja (95% CI)**	**1 mjesec nakon primarnog cijepljenja (95% CI)**	**1 mjesec nakon docjepljivanja /- 1 mjesec nakon primarnog cijepljenja (97,5% CI)**	**Postignuta ciljana neinferiornost (D/N)**
Geometrijska srednja vrijednost (GMT[b]) 50%-tnog titra neutralizirajućih protutijela	212[a]	2466,0[b] (2202,6; 2760,8)	750,6[b] (656,2; 858,6)	3,29[c] (2,77; 3,90)	D[d]
Stopa seroloških odgovora (%) za 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela†	200[e]	199[f] 99,5% (97,2%; 100,0%)	196[f] 98,0% (95,0%; 99,5%)	1,5%[g] (-0,7%; 3,7%[h])	D[i]

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; N-vezanje =vezanje nukleoproteina virusa SARS-CoV-2; NAAT = test amplifikacije nukleinskih kiselina; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom; D/N = da/ne.

† SARS-CoV-2 NT50 utvrđen je mNeonGreen testom mikroneutralizacije virusa SARS-CoV-2. U tom se testu koristi fluorescentni virus „izvjestitelj“ (engl. *reporter virus*) dobiven iz soja USA_WA1/2020, a neutralizacija virusa očitava se na monosloju Vero stanica. Uzorak NT50 definira se kao recipročno razrjeđenje seruma pri kojem je neutralizirano 50% virusa.

* U analizu su bili uključeni ispitanici bez serološkog ili virološkog dokaza (u prvih mjesec dana nakon docjepljivanja dozom cjepiva Comirnaty) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. negativna N-vezujuća protutijela [serum] i SARS-CoV-2 nije otkriven NAAT-om [bris nosa]) koji su imali i negativan NAAT (bris nosa) pri bilo kojem neplaniranom dolasku do 1 mjesec nakon docjepljivanja.

± Svi pogodni ispitanici koji su primili 2 doze cjepiva Comirnaty sukladno prvobitnoj randomizaciji, koji su drugu dozu primili unutar unaprijed definiranog razdoblja (između 19. i 42. dana nakon prve doze), docijepljeni su dozom cjepiva Comirnaty, nakon docjepljivanja imali su najmanje 1 valjan i određen rezultat imunogenosti na temelju uzorka krvi uzetog unutar odgovarajućeg razdoblja (između 28. i 42. dana nakon docjepljivanja) i u kojih nije bilo nikakvog drugog važnog odstupanja od plana ispitivanja prema procjeni kliničara.

a. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatom testa u obje vremenske točke uzimanja uzorka unutar zadanog razdoblja.
b. GMT i 2-strani 95%-tni CI izračunati su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.
c. GMR i 2-strani 97,5%-tni CI izračunati su potenciranjem srednje vrijednosti logaritama testa i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele).
d. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 97,5%-tnog CI za GMR > 0,67 i ako je procjena GMR-a jednim brojem ≥ 0,80.
e. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatom testa na provedenom testu na početku ispitivanja, 1 mjesec nakon druge doze i 1 mjesec nakon docjepljivanja unutar zadanog razdoblja. Te su vrijednosti nazivnici u izračunavanju postotaka.
f. Broj ispitanika sa serološkim odgovorom na provedenom testu na primijenjenu dozu / u vremenskoj točki uzimanja uzorka. Egzaktni 2-strani CI temelji se na Clopperovoj i Pearsonovoj metodi.
g. Razlika u udjelima, izraženima u postotcima (1 mjesec nakon docjepljivanja – 1 mjesec nakon druge doze).
h. Prilagođeni Waldov 2-strani CI za razliku u udjelima, izraženo u postotcima.
i. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 97,5%-tnog CI za postotnu razliku > -10%.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja cjepiva Comirnaty u pedijatrijskoj populaciji u prevenciji bolesti COVID-19 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Opća toksičnost

Štakori kojima je intramuskularno primijenjen Comirnaty (primali 3 pune doze za ljude jednom tjedno, koje su stvarale relativno visoke razine u štakora zbog razlike u tjelesnoj težini) pokazali su nešto edema i eritema na mjestu primjene injekcije i povećanje broja bijelih krvnih stanica (uključujući bazofila i eozinofila), što je u skladu s upalnim odgovorom, kao i vakuolizaciju portalnih hepatocita bez dokaza oštećenja jetre. Svi su učinci bili reverzibilni.

Genotoksičnost/kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja ni genotoksičnosti ni kancerogenosti. Ne očekuje se da će sastojci cjepiva (lipidi i mRNA) imati genotoksični potencijal.

Reproduktivna toksičnost

Reproduktivna i razvojna toksičnost ispitane su na štakorima u kombiniranom ispitivanju toksičnosti za plodnost i razvojne toksičnosti u kojem je ženkama štakora intramuskularno primijenjeno cjepivo Comirnaty prije parenja i tijekom gestacije (primile su 4 pune doze za ljude koje stvaraju relativno više razine u štakora zbog razlike u tjelesnoj težini, u razdoblju između 21 dana prije parenja do 20. dana gestacije). Odgovor neutralizirajućih protutijela na SARS-CoV-2 bio je prisutan u ženki od vremena prije parenja do kraja ovog ispitivanja koje je završilo 21. postnatalnog dana, kao i u fetusa i potomstva. Nije bilo učinaka povezanih s cjepivom na žensku plodnost, graviditet ili embriofetalni razvoj ili razvoj mladunčadi. Nema dostupnih podataka o prelasku cjepiva Comirnaty kroz placentu ili njegovom izlučivanju u mlijeku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

((4-hidroksibutil)azanediil)bis(heksan-6,1-diil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid (ALC-0159)
1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin (DSPC)
kolesterol
kalijev klorid
kalijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
natrijev hidrogenfosfat dihidrat

saharoza
voda za injekcije
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
kloridna kiselina (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

Zamrznuta bočica
9 mjeseci kad se čuva na temperaturi od -90 °C do -60 °C.
Unutar roka valjanosti od 9 mjeseci, neotvorene bočice mogu se čuvati i transportirati na temperaturi od -25 °C do -15 °C tijekom jednokratnog razdoblja u trajanju do 2 tjedna i potom vratiti na temperaturu od -90 °C do -60 °C.

Odmrznuta bočica
1 mjesec na temperaturi od 2 °C do 8 °C unutar roka valjanosti od 9 mjeseci.
Unutar 1 mjeseca čuvanja na temperaturi od 2 °C do 8 °C, u transportu može provesti do 12 sati.
Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 2 sata na temperaturi do 30 °C.
Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Postupanje u slučaju odstupanja temperature nakon vađenja iz zamrzivača
Podaci o stabilnosti pokazuju da je neotvorena bočica cjepiva stabilna:
- do 24 sata kad se čuva na temperaturi od -3 °C do 2 °C
- ukupno 4 sata kad se čuva na temperaturi od 8 °C to 30 °C; to uključuje i 2 sata na temperaturi do 30 °C kako je navedeno ranije.

Ove informacije mogu poslužiti zdravstvenim radnicima samo kao smjernice u slučaju privremenog odstupanja temperature.

Prijenos zamrznutih bočica čuvanih na iznimno niskoj temperaturi (< -60 °C)
- Poklopcem zatvoreni podlošci koji sadrže 195 bočica izvađeni iz zamrzivača u kojem su se čuvali na iznimno niskoj temperaturi (< -60 °C) mogu biti na temperaturi do 25 °C najviše 5 minuta.
- Otvoreni podlošci ili podlošci koji sadrže manje od 195 bočica izvađeni iz zamrzivača u kojem su se čuvali na iznimno niskoj temperaturi (< -60 °C) mogu biti na temperaturi do 25 °C najviše 3 minute.
- Kad se podlošci s bočicama vrate u zamrzivač nakon što su bili izloženi temperaturi do 25°C, moraju ostati u zamrzivaču najmanje 2 sata prije nego što se smiju ponovno izvaditi iz zamrzivača.

Prijenos zamrznutih bočica čuvanih na temperaturi -25 °C do -15 °C
- Poklopcem zatvoreni podlošci koji sadrže 195 bočica izvađeni iz zamrzivača (-25 °C do -15 °C) mogu biti na temperaturi do 25 °C najviše 3 minute.
- Otvoreni podlošci ili podlošci koji sadrže manje od 195 bočica izvađeni iz zamrzivača (-25 °C do -15 °C) mogu biti na temperaturi do 25 °C najviše 1 minutu.

Nakon što se bočica izvadi iz podloška s bočicama, mora se odmrznuti za primjenu.

Razrijeđeno cjepivo

Dokazano je da je cjepivo u primjeni, uključujući vrijeme transporta, kemijski i fizikalno stabilno 6 sati na temperaturi od 2 ºC do 30 ºC nakon razrjeđivanja s 0,9%-tnom otopinom natrijeva klorida (9 mg/ml) za injekciju. S mikrobiološkog stanovišta, cjepivo se mora odmah primijeniti osim ako postupak razrjeđivanja ne isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja cjepiva u primjeni odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Tijekom čuvanja, izloženost umjetnoj rasvjeti potrebno je svesti na najmanju moguću mjeru, kao i izbjegavati izloženost izravnoj sunčevoj svjetlosti i ultraljubičastom zračenju.

Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja i razrjeđivanja cjepiva vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

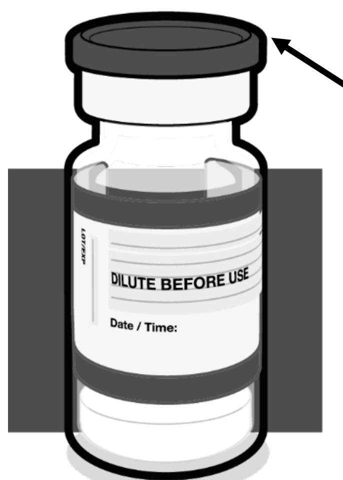
0,45 ml koncentrata u višedoznoj bočici od 2 ml od prozirnog stakla (staklo tip I), s čepom (sintetska bromobutilna guma) i ljubičastim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom. Jedna bočica sadrži 6 doza, vidjeti dio 6.6.

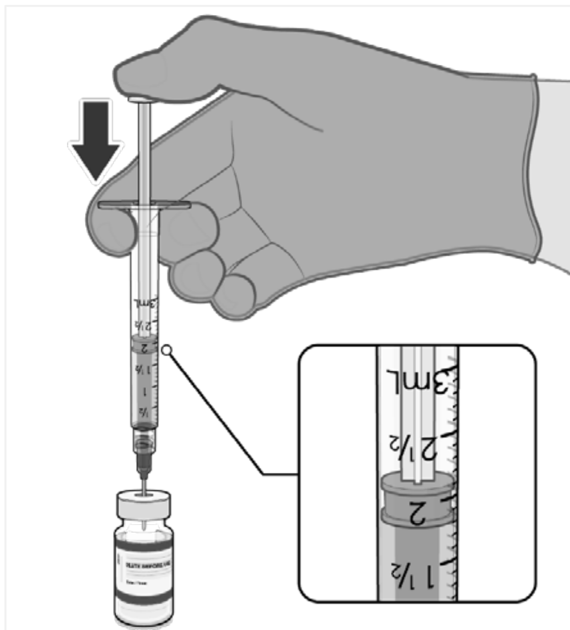
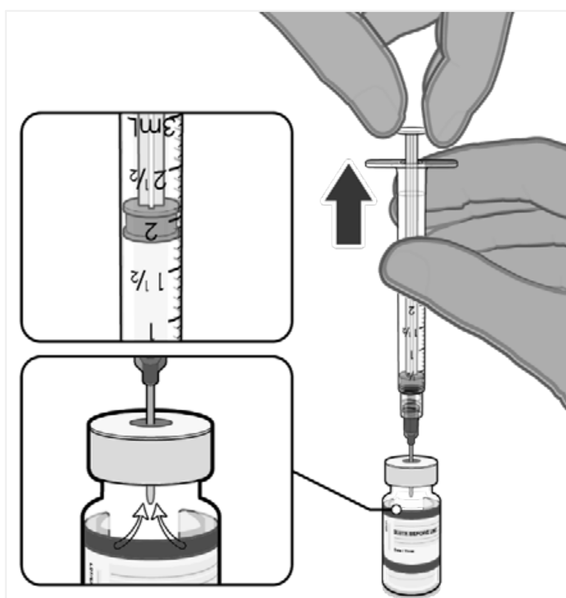
Veličina pakiranja: 195 bočica

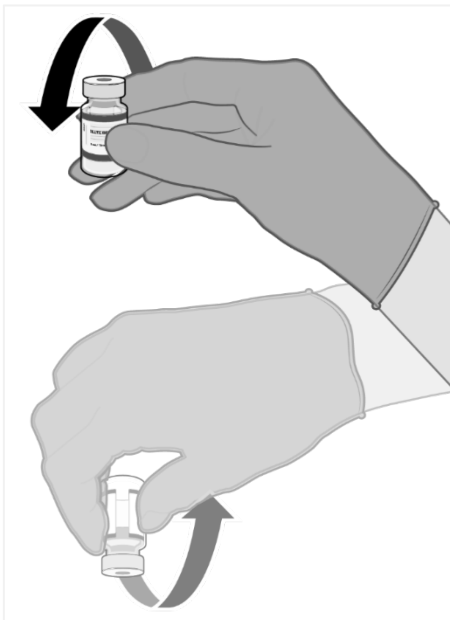
6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

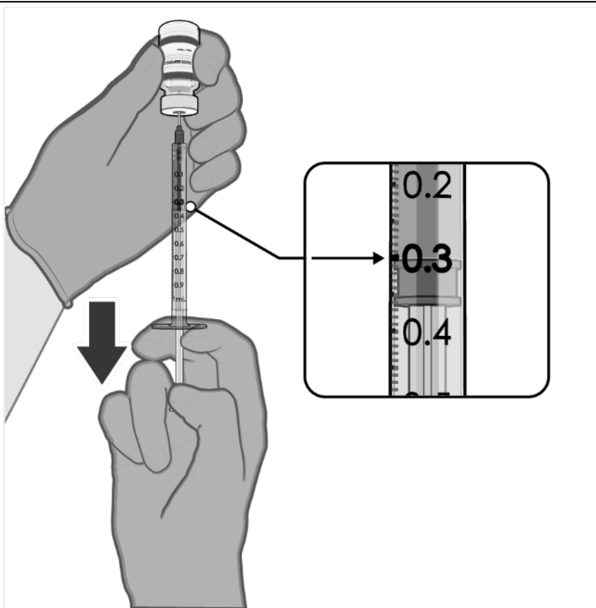
Upute za rukovanje

Comirnaty mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

PROVJERA DOZE	
	• Provjerite ima li bočica ljubičasti plastični poklopac. Ako bočica ima sivi plastični poklopac, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za Comirnaty 30 mikrograma/doza disperziju za injekciju.
ODMRZAVANJE PRIJE RAZRJEĐIVANJA	
	• Višedozna bočica čuva se zamrznuta i mora se odmrznuti prije razrjeđivanja. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrznu; pakiranju od 195 bočica može biti potrebno 3 sata da se odmrzne. Druga je mogućnost odmrznuti zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C i odmah primijeniti. • Neotvorena bočica može se čuvati do 1 mjesec na temperaturi od 2 °C do 8 °C unutar roka valjanosti od 9 mjeseci. Unutar 1 mjeseca čuvanja na temperaturi od 2 °C do 8 °C, u transportu može provesti do 12 sati. • Pričekajte da odmrznuta bočica postigne sobnu temperaturu. Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 2 sata na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti. • Pažljivo okrenite bočicu 10 puta prije razrjeđivanja. Nemojte tresti bočicu. • Prije razrjeđivanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.

RAZRJEĐIVANJE	
 **1,8 ml 0,9%--tne otopine natrijevog klorida za injekciju**	• Odmrznuto cjepivo mora se razrijediti u originalnoj bočici s 1,8 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) za injekcije pomoću igle od 21 G ili tanje, aseptičnom tehnikom.
 **Izvucite klip do 1,8 ml kako biste izvukli zrak iz bočice.**	• Izjednačite tlak u bočici prije izvlačenja igle iz čepa bočice tako što ćete u praznu štrcaljku za razrjeđivanje uvući 1,8 ml zraka.

 **Pažljivo 10 puta**	• Pažljivo okrenite bočicu s razrijeđenom disperzijom 10 puta. Nemojte je tresti. • Razrijeđeno cjepivo mora izgledati kao gotovo bijela disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti razrijeđeno cjepivo.
 **Zabilježite odgovarajući datum i vrijeme. Primijenite unutar 6 sati nakon razrjeđivanja.**	• Na bočicama s razrijeđenom disperzijom moraju se zabilježiti odgovarajući datum i vrijeme bacanja (novi rok valjanosti). • Nakon razrjeđivanja, mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od 6 sati, što uključuje i vrijeme bilo kakvog transporta. • Nemojte zamrznuti niti mućkati razrijeđenu disperziju. Ako je bila u hladnjaku, omogućite razrijeđenoj disperziji da dosegne sobnu temperaturu prije primjene.

<table>
<tr><th colspan="2">PRIPREMA POJEDINAČNIH DOZA OD 0,3 ml CJEPIVA COMIRNATY</th></tr>
<tr><td>

0,3 ml razrijeđenog cjepiva</td><td>Nakon razrjeđivanja, bočica sadrži 2,25 ml od kojih se može dobiti 6 doza od 0,3 ml.
Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
Izvucite 0,3 ml cjepiva Comirnaty.

Potrebno je upotrebljavati štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom kako bi se iz jedne bočice izvuklo 6 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara.

Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje šeste doze iz iste bočice.
Jedna doza mora sadržavati 0,3 ml cjepiva.
Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,3 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
Svo neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 6 sati nakon razrjeđivanja.</td></tr>
</table>

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Njemačka
Phone: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1528/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. prosinca 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Comirnaty 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA, modificiranih nukleozida)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ovo je višedozna bočica. Ne razrjeđivati prije primjene.

Jedna bočica (2,25 ml) sadrži 6 doza od 0,3 ml, vidjeti dijelove 4.2 i 6.6.

Jedna doza (0,3 ml) sadrži 30 mikrograma tozinamerana, mRNA cjepiva (u lipidnim nanočesticama) protiv bolesti COVID-19.

Tozinameran je jednolančana glasnička RNA (mRNA) s kapom na 5'-kraju, koja kodira protein šiljka (S, engl. *spike*) virusa SARS-CoV-2, dobivena pomoću *in vitro* transkripcije iz odgovarajućih predložaka DNA, bez korištenja stanica.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Disperzija za injekciju.
Cjepivo je bijela do gotovo bijela zamrznuta disperzija (pH: 6,9 – 7,9).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Comirnaty je indiciran u osoba u dobi od 12 godina i starijih za aktivnu imunizaciju radi sprječavanja bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

<u>Doziranje</u>

Osobe u dobi od 12 godina i starije
Comirnaty se primjenjuje intramuskularno u 2 doze (svaka od 0,3 ml) za primarno cijepljenje. Preporučuje se primijeniti drugu dozu 3 tjedna nakon prve doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Za docjepljivanje (treća doza) Comirnaty se može primijeniti intramuskularno najmanje 6 mjeseci nakon druge doze osobama u dobi od 18 godina i starijima. Odluku o tome kada i kome primijeniti treću dozu cjepiva Comirnaty treba donijeti na temelju dostupnih podataka o učinkovitosti cjepiva, uzimajući u obzir ograničene podatke o sigurnosti primjene (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Međusobna zamjenjivost cjepiva Comirnaty s cjepivima protiv bolesti COVID-19 drugih proizvođača za dovršenje primarnog cijepljenja ili docjepljivanje (treća doza) nije ustanovljena. Osobe koje su

primile 1 dozu cjepiva Comirnaty moraju primiti i drugu dozu cjepiva Comirnaty kako bi dovršile primarno cijepljenje, što vrijedi i za sve dodatne doze. Doze cjepiva Comirnaty 30 mikrograma/doza koncentrata za disperziju za injekciju nakon razrjeđivanja i Comirnaty 30 mikrograma/doza disperzije za injekciju smatraju se međusobno zamjenjivima.

Teško imunokompromitirani u dobi od 12 godina i stariji
Osobama koje su teško imunokompromitirane treću dozu može se dati najmanje 28 dana nakon druge doze (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost cjepiva Comirnaty u pedijatrijskih ispitanika mlađih od 12 godina nisu još ustanovljene. Dostupni su ograničeni podaci.

Starija populacija
Nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba u dobi od ≥ 65 godina. Sigurnost i imunogenost cjepiva Comirnaty za docjepljivanje (treća doza) osoba u dobi od 65 godina i starijih temelji se na podacima o sigurnosti i imunogenosti u odraslih u dobi od 18 do 55 godina.

<u>Način primjene</u>

Comirnaty se mora primijeniti intramuskularno (vidjeti dio 6.6). Ne razrjeđivati prije primjene.

Bočice cjepiva Comirnaty sadrže 6 doza od 0,3 ml cjepiva. Da bi se iz jedne bočice dobilo 6 doza, potrebno je upotrebljavati štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje šeste doze iz iste bočice. Neovisno o vrsti štrcaljke i igle:

- Jedna doza mora sadržavati 0,3 ml cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,3 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Nemojte kombinirati preostalo cjepivo iz više bočica.

Najbolje mjesto je deltoidni mišić nadlaktice.

Nemojte ubrizgati cjepivo intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

Cjepivo se ne smije miješati u istoj štrcaljki s drugim cjepivima ili lijekovima.

Za mjere opreza koje treba poduzeti prije primjene cjepiva vidjeti dio 4.4.

Za upute o odmrzavanju, rukovanju i zbrinjavanju cjepiva vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

<u>Sljedivost</u>

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Opće preporuke

Preosjetljivost i anafilaksija
Zabilježeni su slučajevi anafilaksije. Potrebno je uvijek osigurati promptnu dostupnost odgovarajućeg medicinskog liječenja i nadzora cijepljene osobe u slučaju da nakon primjene cjepiva nastane anafilaktička reakcija.

Preporučuje se pažljivo promatranje najmanje 15 minuta nakon cijepljenja. Drugu dozu cjepiva ne smije se dati onima koji su imali anafilaktičku reakciju na prvu dozu cjepiva Comirnaty.

Miokarditis i perikarditis
Nakon primjene cjepiva Comirnaty zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi miokarditisa i perikarditisa. Ti su se slučajevi uglavnom dogodili unutar 14 dana nakon cijepljenja, češće nakon druge doze cjepiva i češće u mlađih muškaraca. Dostupni podaci upućuju na to da se tijek miokarditisa i perikarditisa nakon cijepljenja ne razlikuje od miokarditisa ili perikarditisa općenito.

Zdravstveni radnici trebaju obratiti pozornost na znakove i simptome miokarditisa i perikarditisa. Cijepljenim osobama treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć ako se nakon cijepljenja kod njih pojave simptomi koji upućuju na miokarditis ili perikarditis, kao što su (akutna i ustrajna) bol u prsnom košu, nedostatak zraka ili palpitacije.

Zdravstveni radnici trebaju slijediti smjernice i/ili potražiti savjet specijalista radi dijagnoze i liječenja tog stanja.

Rizik od miokarditisa nakon treće doze cjepiva Comirnaty još nije okarakteriziran.

Reakcije povezane s anksioznošću
Prilikom samog postupka cijepljenja mogu nastati reakcije povezane s anksioznošću, uključujući i vazovagalne reakcije (sinkopa), hiperventilaciju ili stresne reakcije (npr. omaglica, palpitacije, povećana srčana frekvencija, promjene krvnog tlaka, trnci i znojenje). Stresne su reakcije privremene i prolaze same od sebe. Osobama treba savjetovati da o simptomima obavijeste zdravstvenog radnika koji ih cijepi, radi procjene. Važno je poduzeti mjere opreza kako bi se izbjegla ozljeda zbog nesvjestice.

Istodobno prisutne bolesti
Cijepljenje treba odgoditi u osoba koje boluju od akutne, teške febrilne bolesti ili akutne infekcije. Cijepljenje ne treba odgoditi ako je prisutna manja infekcija i/ili malo povišena tjelesna temperatura.

Trombocitopenija i poremećaji zgrušavanja krvi
Kao i kod drugih intramuskularnih injekcija, cjepivo treba primjenjivati s oprezom osobama koje primaju antikoagulantnu terapiju ili onima s trombocitopenijom ili nekim poremećajem zgrušavanja krvi (kao što je hemofilija), zato što nakon primjene intramuskularne injekcije u tih osoba može doći do krvarenja ili nastanka modrica.

Imunokompromitirane osobe
Djelotvornost i sigurnost ovog cjepiva nisu procijenjene u imunokompromitiranih osoba, uključujući one koje primaju imunosupresivnu terapiju. Djelotvornost cjepiva Comirnaty može biti manja u imunokompromitiranih osoba.

Preporuka da se razmotri primjena treće doze u teško imunokompromitiranih osoba temelji se na ograničenim serološkim dokazima iz opisa niza slučajeva u literaturi o kliničkom zbrinjavanju bolesnika s ijatrogenom imunokompromitiranošću nakon transplantacije solidnog organa (vidjeti dio 4.2).

Trajanje zaštite
Trajanje zaštite stečene ovim cjepivom nije poznato i još se utvrđuje u kliničkim ispitivanjima koja su u tijeku.

Ograničenja učinkovitosti cjepiva
Kao i druga cjepiva, i cjepivo Comirnaty možda neće pružiti zaštitu svim cijepljenim osobama. Pojedinci možda neće biti potpuno zaštićeni dok ne protekne 7 dana od druge doze cjepiva.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Istodobna primjena cjepiva Comirnaty s drugim cjepivima nije ispitana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Iskustvo s primjenom cjepiva Comirnaty u trudnica je ograničeno. Ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravan ili neizravan štetan učinak na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Primjenu cjepiva Comirnaty tijekom trudnoće treba razmotriti samo kad su moguće koristi veće od bilo kojih potencijalnih rizika za majku i fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se cjepivo Comirnaty u majčino mlijeko.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Comirnaty ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neki učinci navedeni u dijelu 4.8 mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost primjene cjepiva Comirnaty ocijenjena je u ispitanika u dobi od 12 godina i starijih u 2 klinička ispitivanja koja su uključila 23 205 ispitanika (22 074 ispitanika u dobi od 16 godina i starijih i 1131 adolescenta u dobi od 12 do 15 godina) koji su primili najmanje jednu dozu cjepiva Comirnaty.

Sveukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina bio je sličan onome opaženom u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih.

Nadalje, 306 ispitanika u dobi od 18 do 55 godina već uključenih u fazu 3 docijepljeno je (treća doza) cjepivom Comirnaty približno 6 mjeseci nakon druge doze. Sveukupni sigurnosni profil prilikom docjepljivanja (treća doza) bio je sličan onome viđenom nakon 2 doze.

Ispitanici u dobi od 16 godina i stariji – nakon 2 doze
U ispitivanju 2, ukupno je 22 026 ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih primilo najmanje 1 dozu cjepiva Comirnaty, a ukupno 22 021 ispitanik u dobi od 16 godina ili starijih primio je placebo (uključujući 138 adolescenata u dobi od 16 i 17 godina u skupini koja je primila cjepivo i 145 adolescenata te dobi u skupini koja je primila placebo). Ukupno je 20 519 ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih primilo 2 doze cjepiva Comirnaty.

U vrijeme analize ispitivanja 2 s prestankom prikupljanja podataka 13. ožujka 2021. za placebom kontrolirano slijepo razdoblje praćenja do datuma otkrivanja jesu li ispitanici primili cjepivo ili placebo, ukupno je nakon druge doze cjepiva, a tijekom ≥ 4 mjeseca, praćen 25 651 (58,2%) ispitanik (13 031 koji je primio Comirnaty i 12 620 koji su primili placebo) u dobi od 16 godina ili stariji. Među njima je bilo ukupno 15 111 ispitanika (7704 koji su primili Comirnaty i 7407 koji su primili placebo) u dobi od 16 do 55 godina i ukupno 10 540 ispitanika (5327 koji su primili Comirnaty i 5213 koji su primili placebo) u dobi od 56 godina i starijih.

Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih koji su primili 2 doze bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 80%), umor (> 60%), glavobolja (> 50%), mialgija (> 40%), zimica (> 30%), artralgija (> 20%), pireksija (> 10%) i oticanje na mjestu primjene injekcije (> 10%) i obično su bile blagog ili umjerenog intenziteta te su se povukle u roku od nekoliko dana nakon cijepljenja. Nešto manja učestalost događaja reaktogenosti bila je povezana s većom dobi.

Sigurnosni profil u 545 ispitanika u dobi od 16 godina i starijih koji su primili Comirnaty, a bili su seropozitivni na SARS-CoV-2 na početku ispitivanja, bio je sličan onome opaženom u općoj populaciji.

Adolescenti u dobi od 12 do 15 godina – nakon 2 doze
U analizi ispitivanja 2 temeljenoj na podacima prikupljenima do datuma prestanka prikupljanja podataka 13. ožujka 2021., što je bio zaključni datum prikupljanja podataka, 2260 adolescenata (1131 primio je Comirnaty, a 1129 placebo) bilo je u dobi od 12 do 15 godina. Među njima je 1308 adolescenata (660 primilo je Comirnaty, a 648 placebo) praćeno najmanje 2 mjeseca nakon druge doze cjepiva Comirnaty. U tijeku je procjena sigurnosti primjene u ispitivanju 2.

Najčešće nuspojave u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina koji su primili 2 doze bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 90%), umor i glavobolja (> 70%), mialgija i zimica (> 40%), artralgija i pireksija (>20 %).

Ispitanici u dobi od 18 godina i stariji – nakon docjepljivanja (treća doza)
Podskupina od 306 odraslih ispitanika u dobi od 18 do 55 godina iz ispitivanja 2 faze 2/3 koji su dovršili izvorno cijepljenje dvjema dozama cjepiva Comirnaty docijepljena je (treća doza) cjepivom Comirnaty približno 6 mjeseci (raspon: od 4,8 do 8,0 mjeseci) nakon druge doze.

Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 18 do 55 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 80%), umor (> 60%), glavobolja (> 40%), mialgija (> 30%), zimica i artralgija (> 20%).

<u>Tablični prikaz nuspojava u kliničkim ispitivanjima i iz iskustva nakon stavljanja cjepiva u promet u osoba u dobi od 12 godina i starijih</u>

Nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja navedene su u daljnjem tekstu prema sljedećim kategorijama učestalosti:

vrlo često (≥ 1/10)
često (≥ 1/100 i < 1/10)
manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)
rijetko (≥ 1/10 000 i <1/1000)
vrlo rijetko (<1/10 000)
nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Nuspojave u kliničkim ispitivanjima cjepiva Comirnaty i iz iskustva nakon njegova stavljanja u promet u osoba u dobi od 12 godina i starijih

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji krvi i limfnog sustava			limfadenopatija[a]		
Poremećaji imunološkog sustava			reakcije preosjetljivosti (npr. osip, pruritus, urtikarija[b], angioedem[b])		anafilaksija
Poremećaji metabolizma i prehrane			smanjeni apetit		
Psihijatrijski poremećaji			nesanica		
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja		letargija	akutna periferna paraliza ličnog živca[c]	
Srčani poremećaji					miokarditis[d]; perikarditis[d]
Poremećaji probavnog sustava	proljev[d]	mučnina, povraćanje[d]			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			hiperhidroza; noćno znojenje		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija; mialgija		bol u udovima[e]		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol na mjestu primjene injekcije; umor; zimica; pireksija[f], oticanje na mjestu primjene injekcije	crvenilo na mjestu primjene injekcije	astenija; malaksalost; pruritus na mjestu primjene injekcije		jako oticanje ekstremiteta u koji je primijenjeno cjepivo[d]; oticanje lica[g]

a. U usporedbi s ispitanicima koji su primili 2 doze, u ispitanika koji su docijepljeni (treća doza) opažena je veća učestalost limfadenopatije (5,2% naspram 0,4%).
b. Kategorija učestalosti za urtikariju i angioedem bila je Rijetko.
c. Tijekom razdoblja praćenja sigurnosti primjene u kliničkom ispitivanju do 14. studenog 2020., akutna periferna paraliza (ili pareza) ličnog živca zabilježena je u četiri ispitanika u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19. Nastupila je 37. dana nakon 1. doze (ispitanik nije primio 2. dozu) te 3., 9. i 48. dana nakon 2. doze. U skupini koja je primila placebo nije bilo zabilježenih slučajeva akutne periferne paralize (ili pareze) ličnog živca.
d. Nuspojava utvrđena nakon stavljanja cjepiva u promet.
e. Odnosi se na ruku u koju je primijenjeno cjepivo.
f. Veća učestalost pireksije bila je opažena nakon 2. doze nego nakon prve doze.
g. Nakon stavljanja cjepiva u promet prijavljeno je oticanje lica kod primatelja cjepiva kojima je u prošlosti primjenjivana injekcija dermalnih punila (filera).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V i navedu broj serije/Lot ako je dostupan.

4.9 Predoziranje

Dostupni su podaci o predoziranju u 52 ispitanika uključena u kliničko ispitivanje koja su zbog pogreške u razrjeđivanju primila 58 mikrograma cjepiva Comirnaty. Cijepljeni ispitanici nisu prijavili povećanje reaktogenosti ili nuspojava.

U slučaju predoziranja, preporučuje se praćenje vitalnih funkcija i eventualno simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepiva, druga virusna cjepiva, ATK oznaka: J07BX03

Mehanizam djelovanja

Glasnička RNA modificiranih nukleozida u cjepivu Comirnaty (tozinameran) formulirana je u lipidnim nanočesticama koje omogućuju ulazak nereplicirajuće RNA u stanice domaćina što dovodi do prolazne ekspresije antigena S virusa SARS-CoV-2. Ova mRNA kodira protein S pune duljine, usidren u virusnu membranu, s dvije točkaste mutacije unutar središnje uzvojnice. Mutacija ove dvije aminokiseline u prolin drži protein S u antigenski poželjnoj prefuzijskoj konformaciji. Cjepivo potiče imunosni odgovor i u obliku neutralizirajućih protutijela i u obliku staničnog imunosnog odgovora na antigen šiljka, S (engl. *spike*), što može pridonijeti zaštiti od bolesti COVID-19.

Djelotvornost

Ispitivanje 2 je multicentrično, multinacionalno, randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje faze 1/2/3 sa zaslijepljenim promatračima, za određivanje doze, odabir kandidata za cijepljenje i utvrđivanja djelotvornosti u ispitanika u dobi od 12 i više godina. Randomizacija je bila stratificirana prema dobi: od 12 do 15 godina, od 16 do 55 godina i od 56 godina naviše, s time da je najmanje 40% ispitanika bilo u stratumu od ≥ 56 godina. Iz ispitivanja su isključene imunokompromitirane osobe i one koje su prethodno imale kliničku ili mikrobiološku dijagnozu bolesti COVID-19. Uključeni su bili ispitanici s već prisutnom stabilnom bolešću, definiranom kao bolest koja ne zahtijeva značajnu promjenu terapije ili hospitalizaciju zbog pogoršanja bolesti tijekom 6 tjedana prije uključenja u ispitivanje, kao i ispitanici s poznatom stabilnom infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV), virusom hepatitisa C (HCV) ili virusom hepatitisa B (HBV).

Djelotvornost u ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih – nakon 2 doze
U dijelu faze 2/3 ispitivanja 2, na temelju podataka prikupljenih do 14. studenog 2020., približno 44 000 ispitanika bilo je podjednako randomizirano kako bi primilo 2 doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 ili placeba. Analize djelotvornosti uključile su ispitanike koji su primili drugu dozu cjepiva unutar 19 do 42 dana nakon prve doze cjepiva. Većina (93,1%) cijepljenih ispitanika primila je drugu dozu 19 dana do 23 dana nakon prve doze. Ispitanike je planirano pratiti do 24 mjeseca nakon druge doze radi ocjene sigurnosti i djelotvornosti cjepiva protiv bolesti COVID-19. Da bi primili placebo ili mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 u kliničkom ispitivanju, ispitanici su morali paziti da im od cijepljenja ili do cijepljenja protiv gripe protekne najmanje 14 dana. Da bi primili placebo ili mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 u kliničkom ispitivanju, ispitanici su morali paziti da im od primanja ili do primanja lijekova iz ljudske krvi/plazme ili imunoglobulina protekne najmanje 60 dana u razdoblju do zaključenja ispitivanja.

Analiza primarne mjere ishoda za djelotvornost uključila je populaciju od 36 621 ispitanika u dobi od 12 i više godina (18 242 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i 18 379 u skupini koja je primila placebo) u kojih nije bilo dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do

7. dana nakon druge doze. Nadalje, 134 ispitanika bilo je u dobi od 16 i 17 godina (66 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i 68 u skupini koja je primila placebo), a 1616 ispitanika bilo je u dobi od 75 godina i starije (804 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i 812 u skupini koja je primila placebo).

U vrijeme primarne analize djelotvornosti, ispitanici su bili praćeni radi eventualne simptomatske bolesti COVID-19 ukupno 2214 osoba-godina u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i ukupno 2222 osoba-godina u skupini koja je primila placebo.

Nije bilo značajnih kliničkih razlika u cjelokupnoj djelotvornosti cjepiva u ispitanika u kojih je postojao rizik od teške bolesti COVID-19, uključujući ispitanike s 1 ili više komorbiditeta koji povećavaju rizik od teške bolesti COVID-19 (npr. astma, indeks tjelesne mase (ITM) ≥ 30 kg/m^2, kronična plućna bolest, šećerna bolest, hipertenzija).

Podaci o djelotvornosti cjepiva prikazani su u tablici 2.

Tablica 2: Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze prema dobnim podskupinama – ispitanici bez dokaza infekcije do 7. dana od primanja 2. doze – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana)

Prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze u ispitanika bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2*			
Podskupina	**mRNA cjepivo protiv COVID-19 N[a] = 18 198 slučajevi n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18 325 slučajevi n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])**	**Djelotvornost cjepiva % (95% CI)[e]**
svi ispitanici	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
u dobi od 16 do 64 godine	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
u dobi od 65 godina i stariji	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
u dobi od 65 do 74 godine	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
u dobi od 75 godina i stariji	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT-PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19*. [*Definicija slučaja: (najmanje 1 od navedenog) vrućica, pojava ili pogoršanje kašlja, pojava ili pogoršanje nedostatka zraka, zimica, pojava ili pojačanje bola u mišićima, novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa, grlobolja, proljev ili povraćanje.]

* U analizu su bili uključeni ispitanici koji nisu imali ni serološki ni virološki dokaz (u razdoblju do 7. dana nakon primanja zadnje doze) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj., koji su imali negativan nalaz na protutijela koja se vezuju na N protein [serum] prilikom prvog dolaska i kojima nije otkriven SARS-CoV-2 testom amplifikacije nukleinskih kiselina (NAAT) [obrisak nosa] prilikom prvog i drugog dolaska) i imali su negativan rezultat testa NAAT (obrisak nosa) prilikom bilo kojeg nepredviđenog dolaska u razdoblju do 7. dana nakon 2. doze.

a. N = broj ispitanika u navedenoj skupini.
b. n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda.
c. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.
d. n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda.

e. Dvostrani interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja. CI nije prilagođen na višestrukost.

Djelotvornost mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 u sprječavanju prve pojave bolesti COVID-19 nakon 7. dana poslije 2. doze u usporedbi s placebom iznosila je 94,6% (95%-tni interval pouzdanosti od 89,6% do 97,6%) u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2.

Nadalje, analize primarne mjere ishoda za djelotvornost po podskupinama pokazale su sličnu brojčanu procjenu (engl. *point estimate*) djelotvornosti u oba spola, među etničkim skupinama i ispitanicima sa zdravstvenim komorbiditetima povezanima s visokim rizikom od teškog oblika bolesti COVID-19.

Ažurirane analize djelotvornosti provedene su s dodatnim potvrđenim slučajevima bolesti COVID-19 zabilježenima tijekom slijepog, placebom kontroliranog razdoblja praćenja, odnosno u razdoblju do 6 mjeseci nakon druge doze cjepiva u populaciji za analizu djelotvornosti.

Ažurirani rezultati za djelotvornost cjepiva prikazani su u tablici 3.

Tablica 3: Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze prema dobnim podskupinama – ispitanici bez dokaza prethodne infekcije* virusom SARS-CoV-2 do 7. dana od primanja 2. doze – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana) tijekom placebom kontroliranog razdoblja praćenja

Podskupina	mRNA cjepivo protiv COVID-19 N[a] = 20 998 slučajevi n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])	Placebo N[a] = 21 096 slučajevi n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])	Djelotvornost cjepiva % (95% CI[e])
svi ispitanici[f]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
u dobi od 16 do 64 godine	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
u dobi od 65 godina i stariji	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
u dobi od 65 do 74 godine	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
u dobi od 75 godina i stariji	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT-PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19 (simptomi su bili: vrućica; pojava ili pogoršanje kašlja; pojava ili pogoršanje nedostatka zraka; zimica; pojava ili pojačanje bola u mišićima; novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa; grlobolja; proljev; povraćanje).

* U analizu su bili uključeni ispitanici u kojih nije bilo dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj., koji su imali negativan nalaz na protutijela koja se vezuju na N protein [serum] prilikom prvog dolaska i kojima nije otkriven SARS-CoV-2 testom NAAT [obrisak nosa] prilikom prvog i drugog dolaska) i koji su imali negativan rezultat testa NAAT (obrisak nosa) prilikom bilo kojeg nepredviđenog dolaska u razdoblju do 7. dana nakon 2. doze.

a. N = broj ispitanika u navedenoj skupini.
b. n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda.
c. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.
d. n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda.
e. Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja.

f. Uključeni potvrđeni slučajevi među ispitanicima u dobi od 12 do 15 godina: 0 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv COVID-19; 16 u skupini koja je primila placebo.

U ažuriranoj analizi djelotvornosti, djelotvornost mRNA cjepiva protiv COVID-19 u sprječavanju prve pojave bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja druge doze iznosila je, u usporedbi s placebom, 91,1% (95% CI od 88,8% do 93,0%) u ispitanika u populaciji u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2.

Nadalje, ažurirane analize djelotvornosti prema podskupinama pokazale su sličnu brojčanu procjenu (engl. *point estimate*) djelotvornosti u oba spola, među etničkim skupinama, geografskim područjima i ispitanicima sa zdravstvenim komorbiditetima i pretilošću koji su povezani s visokim rizikom od teškog oblika bolesti COVID-19.

Djelotvornost protiv teškog oblika bolesti COVID-19
Ažurirane analize sekundarnih mjera ishoda za djelotvornost podupiru korist mRNA cjepiva protiv COVID-19 u sprječavanju teškog oblika bolesti COVID-19.

Od 13. ožujka 2021., djelotvornost cjepiva protiv teškog oblika bolesti COVID-19 prikazana je samo za ispitanike s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tablica 4) s obzirom na to da je broj slučajeva bolesti COVID-19 u ispitanika bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 bio isti kao i u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 i u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv COVID-19 i u skupini koja je primila placebo.

Tablica 4: Djelotvornost cjepiva – prva pojava teškog oblika bolesti COVID-19 u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 prema Američkoj agenciji za hranu i lijekove (FDA)* nakon 1. doze ili nakon 7. dana od primanja 2. doze u placebom kontroliranom razdoblju praćenja

	mRNA cjepivo protiv COVID-19 slučajevi n1[a] vrijeme praćenja (n2[b])	**Placebo slučajevi n1[a] vrijeme praćenja (n2[b])**	**Djelotvornost cjepiva % (95% CI[c])**
nakon 1. doze[d]	1 8,439[e] (22 505)	30 8,288[e] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dana nakon 2. doze[f]	1 6,522[g] (21 649)	21 6,404[g] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT-PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19 (simptomi su bili: vrućica; pojava ili pogoršanje kašlja; pojava ili pogoršanje nedostatka zraka; zimica; pojava ili pojačanje bola u mišićima; novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa; grlobolja; proljev; povraćanje).
* FDA definira teški oblik bolesti COVID-19 kao potvrđeni COVID-19 i prisutnost najmanje 1 od sljedećeg:
- Klinički znakovi u mirovanju koji upućuju na tešku sistemsku bolest (frekvencija disanja ≥ 30 udisaja u minuti, srčana frekvencija ≥ 125 otkucaja u minuti, zasićenost kisikom ≤ 93% pri udisanju sobnog zraka na razini mora ili omjer parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi i udjela kisika u udahnutoj smjesi < 300 mmHg)
- Zatajenje disanja [definirano kao potreba za visokoprotočnim kisikom, neinvazivnom ventilacijom, mehaničkom ventilacijom ili izvantjelesnom membranskom oksigenacijom (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO)]
- Dokazani šok (sistolički tlak < 90 mmHg, dijastolički tlak < 60 mmHg ili zahtijeva primjenu vazopresora)
- Značajna akutna bubrežna, jetrena ili neurološka disfunkcija
- Prijam u jedinicu intenzivnog liječenja
- Smrt.

a. n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda
b. n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda
c. Dvostrani interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove

metode, prilagođeno vremenu praćenja.

d. Djelotvornost procijenjena na temelju cjelokupne dostupne populacije za procjenu djelotvornosti koja je primila prvu dozu (modificirana populacija predviđena za liječenje) a koja uključuje sve randomizirane ispitanike koji su primili najmanje jednu dozu ispitivane intervencije.
e. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 1. doze do kraja razdoblja praćenja.
f. Djelotvornost procijenjena na temelju populacije u koje se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana) koja je uključivala sve pogodne randomizirane ispitanike koji primili dozu ili sve doze ispitivane intervencije onako kako su bili randomizirani unutar prethodno definiranog vremenskog razdoblja i nisu na važan način odstupali od protokola prema mišljenju kliničara.
g. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.

Djelotvornost i imunogenost u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina – nakon 2 doze
U analizi ispitivanja 2 u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina bez dokaza prethodne infekcije, među 1005 ispitanika koji su primili cjepivo nije bilo slučajeva, dok je među njih 978 koji su primili placebo bilo 16 slučajeva. Brojčana procjena djelotvornosti je 100% (95% interval pouzdanosti 75,3; 100,0). Među ispitanicima s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije bilo je 0 slučajeva među njih 1119 koji su primili cjepivo i 18 slučajeva među 1110 ispitanika koji su primili placebo. To također pokazuje da je djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, 100% (95% interval pouzdanosti 78,1; 100,0).

U ispitivanju 2, analiza titra neutralizirajućih protutijela na SARS-CoV-2 1 mjesec nakon 2. doze provedena je u nasumično odabranoj podskupini ispitanika koji nisu imali serološki ili virološki dokaz prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, pri čemu je uspoređen odgovor u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina (n = 190) s odgovorom u ispitanika u dobi od 16 do 25 godina (n = 170).

Omjer geometrijske srednje vrijednosti titra (engl. *geometric mean titres*, GMT) u skupini ispitanika u dobi od 12 do 15 godina i onog u skupini u dobi od 16 do 25 godina iznosio je 1,76, uz dvostrani 95% CI od 1,47 do 2,10. Tako je zadovoljen kriterij neinferiornosti od 1,5 puta, s obzirom na to da je donja granica dvostranog 95% CI za omjer geometrijskih srednjih vrijednosti [GMR] bila > 0,67.

Imunogenost u ispitanika u dobi od 18 godina i starijih – nakon docjepljivanja (treća doza)
Učinkovitost docjepljivanja cjepivom Comirnaty temeljila se na procjeni 50%-tnog titra neutralizirajućih protutijela (NT50) protiv virusa SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). U ispitivanju 2, analize NT50 1 mjesec nakon docjepljivanja u usporedbi s onim 1 mjesec nakon primarnog cijepljenja u osoba u dobi od 18 do 55 godina bez serološkog ili virološkog dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 u prvih mjesec dana nakon docjepljivanja pokazale su neinferiornost i omjera geometrijskih srednjih vrijednosti (GMR) i razlike u stopama serološkog odgovora. Serološki odgovor u ispitanika definiran je kao postizanje ≥4-strukog povećanja vrijednosti NT50 u odnosu na početnu (prije primarnog cijepljenja). Ove su analize sažeto prikazane u tablici 5.

Tablica 5: Test neutralizirajućih protutijela na SARS-CoV-2 – NT50 (titar)† (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – usporedba GMT vrijednosti i stope seroloških odgovora 1 mjesec nakon docjepljivanja i 1 mjesec nakon primarnog cijepljenja – ispitanici u dobi od 18 do 55 godina bez dokaza infekcije u prvih mjesec dana nakon docjepljivanja* – populacija u koje se mogla procijeniti imunogenost docjepljivanja±

	n	1 mjesec nakon docjepljivanja (95% CI)	1 mjesec nakon primarnog cijepljenja (95% CI)	1 mjesec nakon docjepljivanja /- 1 mjesec nakon primarnog cijepljenja (97,5% CI)	Postignuta ciljana neinferiornost (D/N)
Geometrijska srednja vrijednost (GMT[b]) 50%-tnog titra neutralizirajućih protutijela	212[a]	2466,0[b] (2202,6; 2760,8)	750,6[b] (656,2; 858,6)	3,29[c] (2,77; 3,90)	D[d]
Stopa seroloških odgovora (%) za 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela†	200[e]	199[f] 99,5% (97,2%; 100,0%)	196[f] 98,0% (95,0%; 99,5%)	1,5%[g] (-0,7%; 3,7%[h])	D[i]

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; N-vezanje =vezanje nukleoproteina virusa SARS-CoV-2; NAAT = test amplifikacije nukleinskih kiselina; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom; D/N = da/ne.

† SARS-CoV-2 NT50 utvrđen je mNeonGreen testom mikroneutralizacije virusa SARS-CoV-2. U tom se testu koristi fluorescentni virus „izvjestitelj“ (engl. *reporter virus*) dobiven iz soja USA_WA1/2020, a neutralizacija virusa očitava se na monosloju Vero stanica. Uzorak NT50 definira se kao recipročno razrjeđenje seruma pri kojem je neutralizirano 50% virusa.

* U analizu su bili uključeni ispitanici bez serološkog ili virološkog dokaza (u prvih mjesec dana nakon docjepljivanja dozom cjepiva Comirnaty) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. negativna N-vezujuća protutijela [serum] i SARS-CoV-2 nije otkriven NAAT-om [bris nosa]) koji su imali i negativan NAAT (bris nosa) pri bilo kojem neplaniranom dolasku do 1 mjesec nakon docjepljivanja.

± Svi pogodni ispitanici koji su primili 2 doze cjepiva Comirnaty sukladno prvobitnoj randomizaciji, koji su drugu dozu primili unutar unaprijed definiranog razdoblja (između 19. i 42. dana nakon prve doze), docijepljeni su dozom cjepiva Comirnaty, nakon docjepljivanja imali su najmanje 1 valjan i određen rezultat imunogenosti na temelju uzorka krvi uzetog unutar odgovarajućeg razdoblja (između 28. i 42. dana nakon docjepljivanja) i u kojih nije bilo nikakvog drugog važnog odstupanja od plana ispitivanja prema procjeni kliničara.

a. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatom testa u obje vremenske točke uzimanja uzorka unutar zadanog razdoblja.
b. GMT i 2-strani 95%-tni CI izračunati su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.
c. GMR i 2-strani 97,5%-tni CI izračunati su potenciranjem srednje vrijednosti logaritama testa i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele).
d. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 97,5%-tnog CI za GMR > 0,67 i ako je procjena GMR-a jednim brojem ≥ 0,80.
e. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatom testa na provedenom testu na početku ispitivanja, 1 mjesec nakon druge doze i 1 mjesec nakon docjepljivanja unutar zadanog razdoblja. Te su vrijednosti nazivnici u izračunavanju postotaka.
f. Broj ispitanika sa serološkim odgovorom na provedenom testu na primijenjenu dozu / u vremenskoj točki uzimanja uzorka. Egzaktni 2-strani CI temelji se na Clopperovoj i Pearsonovoj metodi.
g. Razlika u udjelima, izraženima u postotcima (1 mjesec nakon docjepljivanja – 1 mjesec nakon druge doze).
h. Prilagođeni Waldov 2-strani CI za razliku u udjelima, izraženo u postotcima.
i. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 97,5%-tnog CI za postotnu razliku > -10%.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja cjepiva Comirnaty u pedijatrijskoj populaciji u prevenciji bolesti COVID-19 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Opća toksičnost

Štakori kojima je intramuskularno primijenjen Comirnaty (primali 3 pune doze za ljude jednom tjedno, koje su stvarale relativno visoke razine u štakora zbog razlike u tjelesnoj težini) pokazali su nešto edema i eritema na mjestu primjene injekcije i povećanje broja bijelih krvnih stanica (uključujući bazofila i eozinofila), što je u skladu s upalnim odgovorom, kao i vakuolizaciju portalnih hepatocita bez dokaza oštećenja jetre. Svi su učinci bili reverzibilni.

Genotoksičnost/kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja ni genotoksičnosti ni kancerogenosti. Ne očekuje se da će sastojci cjepiva (lipidi i mRNA) imati genotoksični potencijal.

Reproduktivna toksičnost

Reproduktivna i razvojna toksičnost ispitane su na štakorima u kombiniranom ispitivanju toksičnosti za plodnost i razvojne toksičnosti u kojem je ženkama štakora intramuskularno primijenjeno cjepivo Comirnaty prije parenja i tijekom gestacije (primile su 4 pune doze za ljude koje stvaraju relativno više razine u štakora zbog razlike u tjelesnoj težini, u razdoblju između 21 dana prije parenja do 20. dana gestacije). Odgovor neutralizirajućih protutijela na SARS-CoV-2 bio je prisutan u ženki od vremena prije parenja do kraja ovog ispitivanja koje je završilo 21. postnatalnog dana, kao i u fetusa i potomstva. Nije bilo učinaka povezanih s cjepivom na žensku plodnost, graviditet ili embriofetalni razvoj ili razvoj mladunčadi. Nema dostupnih podataka o prelasku cjepiva Comirnaty kroz placentu ili njegovom izlučivanju u mlijeku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

((4-hidroksibutil)azanediil)bis(heksan-6,1-diil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid (ALC-0159)
1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin (DSPC)
kolesterol
trometamol
trometamolklorid
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

Zamrznuta bočica
6 mjeseci kad se čuva na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Cjepivo se može zaprimiti zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili od -25 °C do -15 °C. Zamrznuto cjepivo se po zaprimanju može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Kad se čuva zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C, cjepivo se može odmrznuti ili na temperaturi od 2 °C do 8°C ili na sobnoj temperaturi (do 30 °C).

Odmrznuta bočica
10 tjedana čuvanja i transporta na temperaturi od 2 °C do 8 °C unutar roka valjanosti od 6 mjeseci.

- Nakon što se cjepivo prenese na temperaturu od 2 °C do 8 °C, na kutiju se mora zapisati novi datum isteka roka valjanosti i cjepivo se mora upotrijebiti ili baciti do tog novog datuma isteka roka valjanosti. Prvobitni datum isteka roka valjanosti mora biti precrtan.
- Ako je cjepivo zaprimljeno na temperaturi od 2 °C do 8 °C, mora biti čuvano na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Provjerite piše li na kutiji novi datum isteka roka valjanosti koji se odnosi na datum isteka roka valjanosti cjepiva čuvanog u hladnjaku, i je li prvobitni datum isteka roka valjanosti precrtan.

Prije upotrebe, neotvorene bočice mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C.

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Postupanje u slučaju odstupanja temperature tijekom čuvanja u hladnjaku
- Podaci o stabilnosti pokazuju da je neotvorena bočica cjepiva stabilna do 10 tjedana kad se čuva na temperaturi od -2 °C do 2 °C, unutar 10-tjednog razdoblja čuvanja na temperaturi između 2 °C i 8 °C
- Podaci o stabilnosti pokazuju da se bočica može čuvati do 24 sata na temperaturi od 8 °C to 30 °C, uključujući i razdoblje do 12 sati nakon što je čep bočice prvi put probijen.

Ove informacije mogu poslužiti zdravstvenim radnicima samo kao smjernice u slučaju privremenog odstupanja temperature.

Otvorena bočica

Dokazano je da je cjepivo u primjeni kemijski i fizikalno stabilno 12 sati na temperaturi od 2 ºC do 30 ºC. S mikrobiološkog stanovišta, cjepivo se mora odmah primijeniti osim ako postupak otvaranja ne isključuje rizike od mikrobiološke kontaminacije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja cjepiva u primjeni odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Tijekom čuvanja, izloženost umjetnoj rasvjeti potrebno je svesti na najmanju moguću mjeru, kao i izbjegavati izloženost izravnoj sunčevoj svjetlosti i ultraljubičastom zračenju.

Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja i prvog otvaranja cjepiva vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

2,25 ml otopine u višedoznoj bočici od 2 ml od prozirnog stakla (staklo tip I), s čepom (sintetska bromobutilna guma) i sivim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom. Jedna bočica sadrži 6 doza, vidjeti dio 6.6.

Veličine pakiranja: 195 bočica ili 10 bočica

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za rukovanje

Comirnaty mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

PROVJERA DOZE	
	• Provjerite ima li bočica sivi plastični poklopac. Ako bočica ima ljubičasti plastični poklopac, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za Comirnaty 30 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju.
RUKOVANJE PRIJE PRIMJENE	
	• Ako se višedozna bočica čuva zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrznu; pakiranju od 10 bočica može biti potrebno 6 sati da se odmrzne. Pazite da bočice budu potpuno odmrznute prije primjene. • Nakon što su bočice prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C na kojoj će se čuvati, zapišite novi datum isteka roka valjanosti na kutiju. • Neotvorene bočice mogu se čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C unutar roka valjanosti od 6 mjeseci. • Druga je mogućnost odmrznuti pojedinačne zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C. • Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Pažljivo 10 puta	• Pažljivo okrenite bočicu 10 puta kako biste promiješali sadržaj prije upotrebe. Nemojte je tresti. • Prije miješanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice. • Nakon miješanja, cjepivo mora izgledati kao bijela do gotovo bijela disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti cjepivo.
PRIPREMA POJEDINAČNIH DOZA OD 0,3 ml CJEPIVA COMIRNATY	
0,3 ml cjepiva	• Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom. • Izvucite 0,3 ml cjepiva Comirnaty. Potrebno je upotrebljavati štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom kako bi se iz jedne bočice izvuklo 6 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje šeste doze iz iste bočice. • Jedna doza mora sadržavati 0,3 ml cjepiva. • Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,3 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom. • Svo neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 12 sati nakon prvog probijanja čepa bočice. Zabilježite odgovarajući datum/vrijeme na bočicu.

<u>Zbrinjavanje</u>

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Njemačka
Phone: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1528/003
EU/1/20/1528/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. prosinca 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKIH DJELATNIH TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKIH DJELATNIH TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Njemačka

BioNTech Manufacturing Marburg GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35401 Marburg
Njemačka

Rentschler Biopharma SE
Erwin-Rentschler-Strasse 21
88471 Laupheim
Njemačka

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
1 Burtt Road
Andover, MA 01810
SAD

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Njemačka

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

S obzirom na proglašenje javnozdravstvene prijetnje od međunarodnog značaja i da bi se osigurala rana opskrba, ovo cjepivo podliježe vremenski ograničenom izuzeću čime se dopušta oslanjanje na kontrolno testiranje serije provedeno na registriranom mjestu (mjestima) koje se nalazi u trećoj zemlji. Ovo izuzeće prestaje važiti 31. kolovoza 2021. Provedba dogovora o obavljanju kontrole serija u EU, uključujući neophodne izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet, mora biti dovršena najkasnije do 31. kolovoza 2021. godine, u skladu s dogovorenim planom tog prijenosa testiranja. Izvještaji o napretku trebaju biti predani do 31. ožujka 2021. godine i uključeni u godišnji zahtjev za obnovu odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

Sukladno članku 114. Direktive 2001/83/EZ, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratorij ili laboratorij određen za tu svrhu.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	**Do datuma**
Radi dovršenja karakterizacije djelatne tvari i gotovog cjepiva, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora dostaviti dodatne podatke.	srpanj 2021. Privremeno izvješće: 31. ožujka 2021.
Da bi se osigurala ujednačena kakvoća cjepiva, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora dostaviti dodatne informacije radi poboljšanja strategije kontrole, uključujući specifikacije djelatne tvari i gotovog cjepiva.	srpanj 2021. Privremeno izvješće: ožujak 2021.
Da bi se potvrdio profil čistoće i osigurala sveobuhvatna kontrola kakvoće i ujednačenost serija kroz cijeli životni vijek cjepiva, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora dostaviti dodatne informacije o postupku sinteze i strategiji kontrole pomoćne tvari ALC-0315.	srpanj 2021. Privremeno izvješće: siječanj 2021., travanj 2021.
Da bi se potvrdio profil čistoće i osigurala sveobuhvatna kontrola kakvoće i ujednačenost serija kroz cijeli životni vijek cjepiva, nositelj odobrenja za	srpanj 2021. Privremeno

Opis	Do datuma
stavljanje lijeka u promet mora dostaviti dodatne informacije o postupku sinteze i strategiji kontrole pomoćne tvari ALC-0159.	izvješće: siječanj 2021., travanj 2021.
Da bi se potvrdila djelotvornost i sigurnost cjepiva Comirnaty, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora dostaviti konačno izvješće o kliničkom ispitivanju za randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje C4591001 sa zaslijepljenim promatračima.	prosinac 2023.

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

COMIRNATY 30 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju
Odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA, modificiranih nukleozida)
tozinameran

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Nakon razrjeđivanja jedna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, kalijev klorid, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, saharoza, voda za injekcije, natrijev hidroksid, kloridna kiselina

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za disperziju za injekciju
195 višedoznih bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena nakon razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za dodatne informacije očitajte QR kod.

Razrijediti prije primjene: razrijedite sadržaj jedne bočice s 1,8 ml 0,9%-tne otopine natrijeva klorida (9 mg/ml) za injekciju.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP (na temperaturi od -90 °C do -60 °C)
Rok valjanosti lijeka na temperaturi od 2 °C do 8 °C: …………….

(Maksimalno 1 mjesec. Precrtajte prethodni rok valjanosti.)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvanje:
Prije razrjeđivanja, čuvati na temperaturi od -90 °C do -60 °C u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Nakon razrjeđivanja, cjepivo čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od 6 sati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1528/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

COMIRNATY 30 µg sterilni koncentrat
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
tozinameran
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6 doza od 30 µg nakon razrjeđivanja

6. DRUGO

Vrijeme bacanja:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

COMIRNATY 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju
Odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA, modificiranih nukleozida)
tozinameran

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolklorid, saharoza, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za injekciju
195 višedoznih bočica
10 višedoznih bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena.
Ne razrjeđivati prije primjene.

Za dodatne informacije očitajte QR kod.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP (na temperaturi od -90 °C do -60 °C)
Rok valjanosti lijeka na temperaturi od 2 °C do 8 °C: …………….
(Maksimalno 10 tjedana. Precrtajte prethodni rok valjanosti.)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvanje:
Čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon zaprimanja. Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Prije uporabe i za dodatne informacije o čuvanju pročitajte uputu o lijeku.
Nakon prvog probijanja čepa bočice, čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od 12 sati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1528/003 195 višedoznih bočica
EU/1/20/1528/002 10 višedoznih bočica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

COMIRNATY 30 µg injekcija
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
tozinameran
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Ne razrjeđivati

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6 doza od 30 µg

6. DRUGO

Vrijeme bacanja:

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Comirnaty 30 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA, modificiranih nukleozida)
tozinameran

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Comirnaty i za što se koristi

Comirnaty je cjepivo koje se primjenjuje za sprječavanje bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2.

Comirnaty se daje odraslima i adolescentima u dobi od 12 godina i starijima.

Cjepivo potiče imunosni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) na stvaranje protutijela i krvnih stanica koje djeluju protiv virusa i tako štite od bolesti COVID-19.

Budući da Comirnaty ne sadrži virus za stvaranje imunosti, od njega ne možete dobiti bolest COVID-19.

2. Što morate znati prije nego što primite Comirnaty

Comirnaty se ne smije dati
- ako ste alergični na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite cjepivo:
- ako ste ikad imali tešku alergijsku reakciju ili probleme s disanjem nakon injekcije nekog drugog cjepiva ili nakon što ste prvi put primili cjepivo Comirnaty
- ako osjećate nervozu zbog samog postupka cijepljenja ili ako ste se ikad onesvijestili nakon injekcije
- ako imate tešku bolest ili infekciju s visokom tjelesnom temperaturom. Međutim, možete se cijepiti ako imate blagu vrućicu ili infekciju gornjih dišnih puteva poput prehlade
- ako imate problema sa zgrušavanjem krvi, lako Vam nastaju modrice ili uzimate lijek za sprječavanje zgrušavanja krvi
- ako imate oslabljeni imunosni sustav, zbog bolesti poput HIV infekcije ili uzimanja lijeka poput

kortikosteroida koji utječe na imunosni sustav.

Nakon primjene cjepiva Comirnaty prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi miokarditisa (upale srčanog mišića) i perikarditisa (upale ovojnice koja obavija srce). Ti su se slučajevi uglavnom dogodili unutar dva tjedna nakon cijepljenja, češće nakon druge doze cjepiva i češće u mlađih muškaraca. Nakon cijepljenja trebate obratiti pozornost na znakove miokarditisa i perikarditisa, kao što su nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca i bol u prsnom košu, te odmah potražiti liječničku pomoć ako se oni pojave.

Kao ni druga cjepiva, Comirnaty možda neće pružiti potpunu zaštitu svima koji ga prime i nije poznato koliko će dugo ta zaštita trajati.

Možete primiti treću dozu cjepiva Comirnaty. Djelotvornost cjepiva Comirnaty, čak i nakon treće doze, može biti niža u osoba koje su imunokompromitirane. U tim slučajevima morate se i dalje pridržavati fizičkih mjera opreza koje pomažu sprječavanju bolesti COVID-19. Osim toga, osobe s kojima ste u bliskom kontaktu trebaju se cijepiti kako je primjereno. Razgovarajte o odgovarajućim individualnim preporukama s Vašim liječnikom.

Djeca
Comirnaty se ne preporučuje djeci mlađoj od 12 godina.

Drugi lijekovi i Comirnaty
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove ili ako ste nedavno primili neko drugo cjepivo.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego što primite ovo cjepivo.

Upravljanje vozilima i strojevima
Neki od učinaka cijepljenja navedeni u dijelu 4. (Moguće nuspojave) mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pričekajte dok ti učinci ne nestanu prije nego što počnete upravljati vozilima ili raditi sa strojevima.

Comirnaty sadrži kalij i natrij
Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalija po dozi, tj. zanemarive količine kalija.

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se daje Comirnaty

Comirnaty se daje nakon razrjeđivanja kao injekcija od 0,3 ml u mišić nadlaktice.

Primit ćete 2 injekcije.

Preporučuje se primiti drugu dozu istog cjepiva 3 tjedna nakon prve doze da bi cijepljenje bilo dovršeno.

Docjepljivanje (treća doza) cjepivom Comirnaty može se provesti najmanje 6 mjeseci nakon druge doze u osoba u dobi od 18 godina i starijih.

Ako ste imunokompromitirani, možete primiti treću dozu cjepiva Comirnaty najmanje 28 dana nakon druge doze.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom cjepiva Comirnaty, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao sva cjepiva, Comirnaty može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba
- bol, oticanje na mjestu primjene injekcije
- umor
- glavobolja
- bol u mišićima
- zimica
- bol u zglobovima
- proljev
- vrućica

Neke od ovih nuspojava bile su nešto češće u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina nego u odraslih.

Česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba
- crvenilo na mjestu primjene injekcije
- mučnina
- povraćanje

Manje česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba
- povećani limfni čvorovi (češće opaženo nakon docjepljivanja)
- loše osjećanje
- bol u ruci
- nesanica
- svrbež na mjestu primjene injekcije
- alergijske reakcije poput osipa i svrbeža
- osjećaj slabosti ili nedostatka energije / pospanosti
- smanjeni apetit
- prekomjerno znojenje
- noćno znojenje

Rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba
- prolazna slabost (paraliza) jedne strane lica
- alergijske reakcije poput koprivnjače ili oticanja lica

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
- teška alergijska reakcija
- upala srčanog mišića (miokarditis) ili upala ovojnice koja obavija srce (perikarditis), koje mogu prouzročiti nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca ili bol u prsnom košu
- jako oticanje uda u koji je primijenjeno cjepivo
- oticanje lica (oticanje lica može se pojaviti u bolesnika kojima su u prošlosti ubrizgavana dermalna punila u područje lica).

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V i navedite broj serije/Lot ako je dostupan. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Comirnaty

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Sljedeće informacije o čuvanju, isteku roka valjanosti, primjeni i rukovanju namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C. Unutar roka valjanosti od 9 mjeseci, neotvorene bočice mogu se čuvati i transportirati na temperaturi od -25 °C do -15 °C tijekom jednokratnog razdoblja u trajanju do 2 tjedna i potom vratiti na temperaturu od -90 °C do -60 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Prijenos zamrznutih bočica čuvanih na iznimno niskoj temperaturi (< -60 °C)

- Poklopcem zatvoreni podlošci koji sadrže 195 bočica izvađeni iz zamrzivača u kojem su se čuvali na iznimno niskoj temperaturi (< -60 °C) mogu biti na temperaturi do 25 °C najviše 5 minuta.
- Otvoreni podlošci ili podlošci koji sadrže manje od 195 bočica izvađeni iz zamrzivača u kojem su se čuvali na iznimno niskoj temperaturi (< -60 °C) mogu biti na temperaturi do 25 °C najviše 3 minute.
- Kad se podlošci s bočicama vrate u zamrzivač nakon što su bili izloženi temperaturi do 25°C, moraju ostati u zamrzivaču najmanje 2 sata prije nego što se smiju ponovno izvaditi iz zamrzivača.

Prijenos zamrznutih bočica čuvanih na temperaturi -25 °C do -15 °C

- Poklopcem zatvoreni podlošci koji sadrže 195 bočica izvađeni iz zamrzivača (-25 °C do -15 °C) mogu biti na temperaturi do 25 °C najviše 3 minute.
- Otvoreni podlošci ili podlošci koji sadrže manje od 195 bočica izvađeni iz zamrzivača (-25 °C do -15 °C) mogu biti na temperaturi do 25 °C najviše 1 minutu.

Nakon što se bočica izvadi iz podloška s bočicama, mora se odmrznuti za primjenu.

Nakon odmrzavanja, cjepivo treba razrijediti i odmah primijeniti. Međutim, podaci o stabilnosti cjepiva u primjeni pokazali su da se nerazrijeđeno cjepivo nakon što se izvadi iz zamrzivača može čuvati do 1 mjesec na temperaturi od 2 °C do 8 °C unutar roka valjanosti od 9 mjeseci. Unutar 1 mjeseca čuvanja na temperaturi od 2 °C do 8 °C, u transportu može provesti do 12 sati. Prije upotrebe, neotvorena bočica cjepiva može se čuvati do 2 sata na temperaturi do 30 °C.

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Cjepivo nakon razrjeđivanja čuvajte i transportirajte na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijenite ga u roku od 6 sati. Neprimijenjeno cjepivo bacite.

Nakon što se cjepivo izvadi iz zamrzivača i razrijedi, na bočicama se moraju navesti datum i vrijeme bacanja (novi rok valjanosti). Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Nemojte primjenjivati ovo cjepivo ako opazite da razrijeđeno cjepivo sadrži vidljive čestice ili je promijenilo boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Comirnaty sadrži

- Djelatna tvar je mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 pod nazivom tozinameran. Nakon razrjeđivanja, bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml s 30 mikrograma tozinamerana po dozi.
- Drugi sastojci su:
  - ((4-hidroksibutil)azanediil)bis(heksan-6,1-diil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid (ALC-0159)
  - 1,2- distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin (DSPC)
  - kolesterol
  - kalijev klorid
  - kalijev dihidrogenfosfat
  - natrijev klorid
  - natrijev hidrogenfosfat dihidrat
  - saharoza
  - voda za injekcije
  - natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
  - kloridna kiselina (za podešavanje pH)

Kako Comirnaty izgleda i sadržaj pakiranja

Cjepivo je bijela do gotovo bijela disperzija (pH: 6,9 – 7,9) koja se isporučuje u višedoznoj bočici sa 6 doza, volumena 2 ml, načinjenoj od prozirnog stakla (staklo tip I), s gumenim čepom i ljubičastim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom.

Veličina pakiranja: 195 bočica

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Njemačka
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Proizvođači

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Njemačka

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 52 51 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
BioNTech Manufacturing GmbH
Tel: +49 6131 90840

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer, S.L.
Tel:+34914909900

France
Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: +386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje". To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku. Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Očitajte kod mobilnim telefonom kako biste dobili uputu o lijeku na raznim jezicima.



URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Comirnaty primijenite intramuskularno nakon razrjeđivanja za primarno cijepljenje u 2 doze (svaka od 0,3 ml) u razmaku od 3 tjedna.

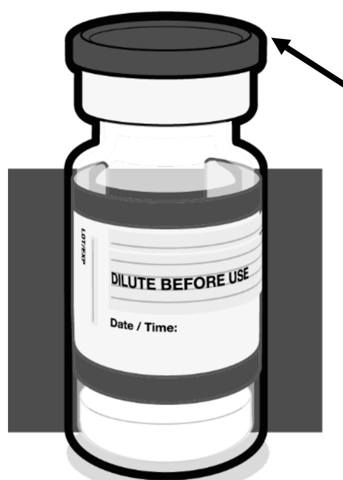
Docjepljivanje (treća doza) cjepivom Comirnaty može se provesti najmanje 6 mjeseci nakon druge doze u osoba u dobi od 18 godina i starijih.

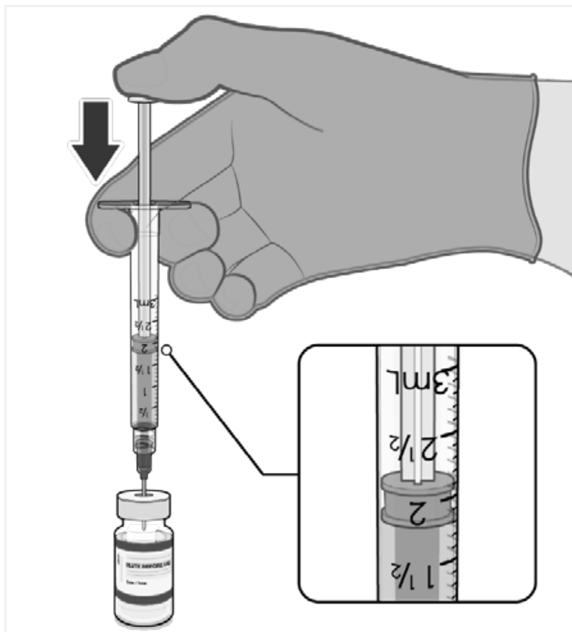
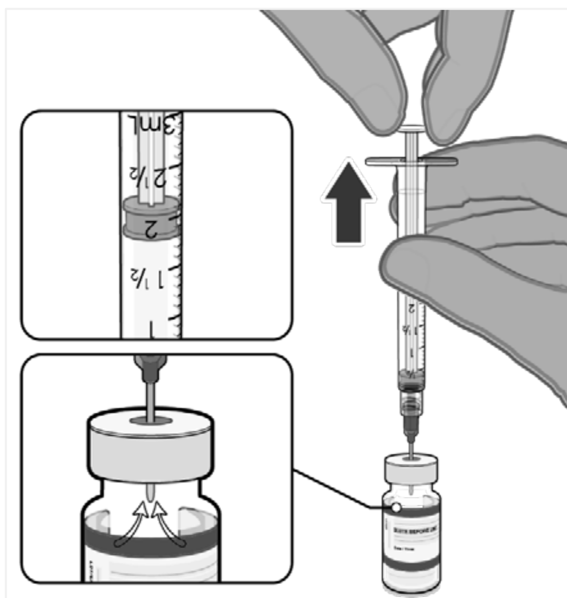
Osobama koje su teško imunokompromitirane treću dozu može se dati najmanje 28 dana nakon druge doze.

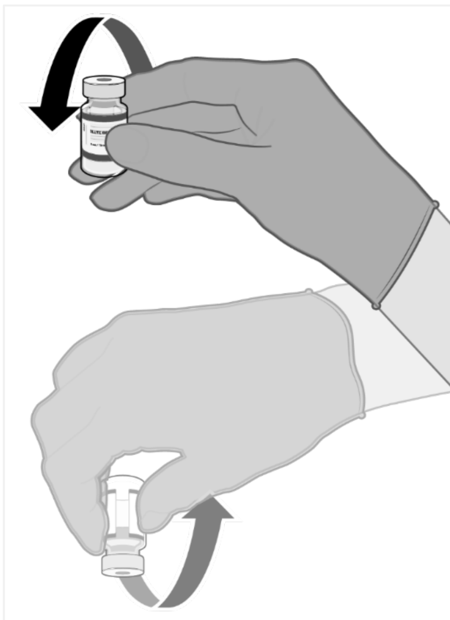
Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za rukovanje
Comirnaty mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

PROVJERA DOZE	
	• Provjerite ima li bočica ljubičasti plastični poklopac. Ako bočica ima sivi plastični poklopac, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za Comirnaty 30 mikrograma/doza disperziju za injekciju.
ODMRZAVANJE PRIJE RAZRJEĐIVANJA	
	• Višedozna bočica čuva se zamrznuta i mora se odmrznuti prije razrjeđivanja. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrznu; pakiranju od 195 bočica može biti potrebno 3 sata da se odmrzne. Druga je mogućnost odmrznuti zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C i odmah primijeniti. • Neotvorena bočica može se čuvati do 1 mjesec na temperaturi od 2 °C do 8 °C unutar roka valjanosti od 9 mjeseci. Unutar 1 mjeseca čuvanja na temperaturi od 2 °C do 8 °C, u transportu može provesti do 12 sati. • Pričekajte da odmrznuta bočica postigne sobnu temperaturu. Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 2 sata na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti. • Pažljivo okrenite bočicu 10 puta prije razrjeđivanja. Nemojte tresti bočicu. • Prije razrjeđivanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.

RAZRJEĐIVANJE	
 **1,8 ml 0,9%--tne otopine natrijevog klorida za injekciju**	• Odmrznuto cjepivo mora se razrijediti u originalnoj bočici s 1,8 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) za injekcije pomoću igle od 21 G ili tanje, aseptičnom tehnikom.
 **Izvucite klip do 1,8 ml kako biste izvukli zrak iz bočice.**	• Izjednačite tlak u bočici prije izvlačenja igle iz čepa bočice tako što ćete u praznu štrcaljku za razrjeđivanje uvući 1,8 ml zraka.

<table>
<tr>
<td>
Pažljivo 10 puta</td>
<td>

Pažljivo okrenite bočicu s razrijeđenom disperzijom 10 puta. Nemojte je tresti.
Razrijeđeno cjepivo mora izgledati kao gotovo bijela disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti razrijeđeno cjepivo.

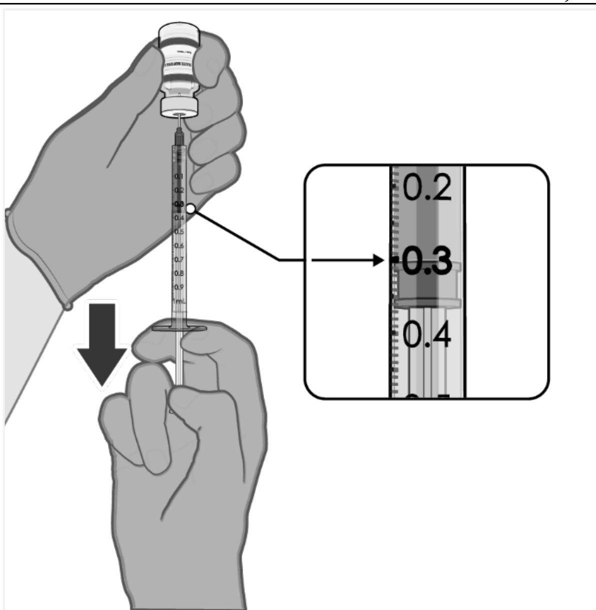
</td>
</tr>
<tr>
<td>

Zabilježite odgovarajući datum i vrijeme. Primijenite unutar 6 sati nakon razrjeđivanja.</td>
<td>

Na bočicama s razrijeđenom disperzijom moraju se zabilježiti odgovarajući datum i vrijeme bacanja (novi rok valjanosti).
Nakon razrjeđivanja, mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od 6 sati, što uključuje i vrijeme bilo kakvog transporta.
Nemojte zamrznuti niti mućkati razrijeđenu disperziju. Ako je bila u hladnjaku, omogućite razrijeđenoj disperziji da dosegne sobnu temperaturu prije primjene.

</td>
</tr>
</table>

PRIPREMA POJEDINAČNIH DOZA OD 0,3 ml CJEPIVA COMIRNATY



0,3 ml razrijeđenog cjepiva

- Nakon razrjeđivanja, bočica sadrži 2,25 ml od kojih se može dobiti 6 doza od 0,3 ml.
- Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
- Izvucite 0,3 ml cjepiva Comirnaty.

  Potrebno je upotrebljavati štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom kako bi se iz jedne bočice izvuklo 6 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara.

  Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje šeste doze iz iste bočice.
- Jedna doza mora sadržavati 0,3 ml cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,3 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Svo neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 6 sati nakon razrjeđivanja.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Comirnaty 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju
Odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA, modificiranih nukleozida)
tozinameran

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Comirnaty i za što se koristi

Comirnaty je cjepivo koje se primjenjuje za sprječavanje bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2.

Comirnaty se daje odraslima i adolescentima u dobi od 12 godina i starijima.

Cjepivo potiče imunosni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) na stvaranje protutijela i krvnih stanica koje djeluju protiv virusa i tako štite od bolesti COVID-19.

Budući da Comirnaty ne sadrži virus za stvaranje imunosti, od njega ne možete dobiti bolest COVID-19.

2. Što morate znati prije nego što primite Comirnaty

Comirnaty se ne smije dati
- ako ste alergični na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite cjepivo:
- ako ste ikad imali tešku alergijsku reakciju ili probleme s disanjem nakon injekcije nekog drugog cjepiva ili nakon što ste prvi put primili cjepivo Comirnaty
- ako osjećate nervozu zbog samog postupka cijepljenja ili ako ste se ikad onesvijestili nakon injekcije
- ako imate tešku bolest ili infekciju s visokom tjelesnom temperaturom. Međutim, možete se cijepiti ako imate blagu vrućicu ili infekciju gornjih dišnih puteva poput prehlade
- ako imate problema sa zgrušavanjem krvi, lako Vam nastaju modrice ili uzimate lijek za sprječavanje zgrušavanja krvi

- ako imate oslabljeni imunosni sustav, zbog bolesti poput HIV infekcije ili uzimanja lijeka poput kortikosteroida koji utječe na imunosni sustav.

Nakon primjene cjepiva Comirnaty prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi miokarditisa (upale srčanog mišića) i perikarditisa (upale ovojnice koja obavija srce). Ti su se slučajevi uglavnom dogodili unutar dva tjedna nakon cijepljenja, češće nakon druge doze cjepiva i češće u mlađih muškaraca. Nakon cijepljenja trebate obratiti pozornost na znakove miokarditisa i perikarditisa, kao što su nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca i bol u prsnom košu, te odmah potražiti liječničku pomoć ako se oni pojave.

Kao ni druga cjepiva, Comirnaty možda neće pružiti potpunu zaštitu svima koji ga prime i nije poznato koliko će dugo ta zaštita trajati.

Možete primiti treću dozu cjepiva Comirnaty. Djelotvornost cjepiva Comirnaty, čak i nakon treće doze, može biti niža u osoba koje su imunokompromitirane. U tim slučajevima morate se i dalje pridržavati fizičkih mjera opreza koje pomažu sprječavanju bolesti COVID-19. Osim toga, osobe s kojima ste u bliskom kontaktu trebaju se cijepiti kako je primjereno. Razgovarajte o odgovarajućim individualnim preporukama s Vašim liječnikom.

Djeca
Comirnaty se ne preporučuje djeci mlađoj od 12 godina.

Drugi lijekovi i Comirnaty
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove ili ako ste nedavno primili neko drugo cjepivo.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego što primite ovo cjepivo.

Upravljanje vozilima i strojevima
Neki od učinaka cijepljenja navedeni u dijelu 4. (Moguće nuspojave) mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pričekajte dok ti učinci ne nestanu prije nego što počnete upravljati vozilima ili raditi sa strojevima.

3. Kako se daje Comirnaty

Comirnaty se daje kao injekcija od 0,3 ml u mišić nadlaktice.

Primit ćete 2 injekcije.

Preporučuje se primiti drugu dozu istog cjepiva 3 tjedna nakon prve doze da bi cijepljenje bilo dovršeno.

Docjepljivanje (treća doza) cjepivom Comirnaty može se provesti najmanje 6 mjeseci nakon druge doze u osoba u dobi od 18 godina i starijih.

Ako ste imunokompromitirani, možete primiti treću dozu cjepiva Comirnaty najmanje 28 dana nakon druge doze.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom cjepiva Comirnaty, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao sva cjepiva, Comirnaty može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba
- bol, oticanje na mjestu primjene injekcije
- umor
- glavobolja
- bol u mišićima
- zimica
- bol u zglobovima
- proljev
- vrućica

Neke od ovih nuspojava bile su nešto češće u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina nego u odraslih.

Česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba
- crvenilo na mjestu primjene injekcije
- mučnina
- povraćanje

Manje česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba
- povećani limfni čvorovi (češće opaženo nakon docjepljivanja)
- loše osjećanje
- bol u ruci
- nesanica
- svrbež na mjestu primjene injekcije
- alergijske reakcije poput osipa i svrbeža
- osjećaj slabosti ili nedostatka energije / pospanosti
- smanjeni apetit
- prekomjerno znojenje
- noćno znojenje

Rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba
- prolazna slabost (paraliza) jedne strane lica
- alergijske reakcije poput koprivnjače ili oticanja lica

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
- teška alergijska reakcija
- upala srčanog mišića (miokarditis) ili upala ovojnice koja obavija srce (perikarditis), koje mogu prouzročiti nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca ili bol u prsnom košu
- jako oticanje uda u koji je primijenjeno cjepivo
- oticanje lica (oticanje lica može se pojaviti u bolesnika kojima su u prošlosti ubrizgavana dermalna punila u područje lica).

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V i navedite broj serije/Lot ako je dostupan. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Comirnaty

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Sljedeće informacije o čuvanju, isteku roka valjanosti, primjeni i rukovanju namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C tijekom 6 mjeseci.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Cjepivo se može zaprimiti zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili od -25 °C do -15 °C. Zamrznuto cjepivo se po zaprimanju može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Kad se čuva zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C, cjepivo se može odmrznuti ili na temperaturi od 2 °C do 8°C ili na sobnoj temperaturi (do 30 °C).

Nakon što se izvadi iz zamrzivača, neotvorena bočica može se čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C u neprekinutom razdoblju u trajanju do 10 tjedana unutar roka valjanosti od 6 mjeseci. Na kutiji mora biti naznačen novi datum bacanja za čuvanje na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Prije upotrebe, neotvorene bočice mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C.

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Nakon prvog probijanja čepa bočice, cjepivo čuvajte i transportirajte na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijenite ga u roku od 12 sati. Neprimijenjeno cjepivo bacite.

Nemojte primjenjivati ovo cjepivo ako opazite da sadrži vidljive čestice ili je promijenilo boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Comirnaty sadrži

- Djelatna tvar je mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 pod nazivom tozinameran. Bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml s 30 mikrograma tozinamerana po dozi.
- Drugi sastojci su:
  - ((4-hidroksibutil)azanediil)bis(heksan-6,1-diil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid (ALC-0159)
  - 1,2- distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin (DSPC)
  - kolesterol
  - trometamol
  - trometamolklorid
  - saharoza
  - voda za injekcije

Kako Comirnaty izgleda i sadržaj pakiranja

Cjepivo je bijela do gotovo bijela disperzija (pH: 6,9 – 7,9) koja se isporučuje u višedoznoj bočici sa 6 doza, volumena 2 ml, načinjenoj od prozirnog stakla (staklo tip I), s gumenim čepom i sivim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom.

Veličine pakiranja: 195 bočica ili 10 bočica

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Njemačka
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Proizvođači
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Njemačka

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
BioNTech Manufacturing GmbH
Tel: +49 6131 90840

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 52 51 4000

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Tel:+34914909900

France
Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: +386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku. Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Očitajte kod mobilnim telefonom kako biste dobili uputu o lijeku na raznim jezicima.



URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Comirnaty primijenite intramuskularno za primarno cijepljenje u 2 doze (svaka od 0,3 ml) u razmaku od 3 tjedna.

Docjepljivanje (treća doza) cjepivom Comirnaty može se provesti najmanje 6 mjeseci nakon druge doze u osoba u dobi od 18 godina i starijih.

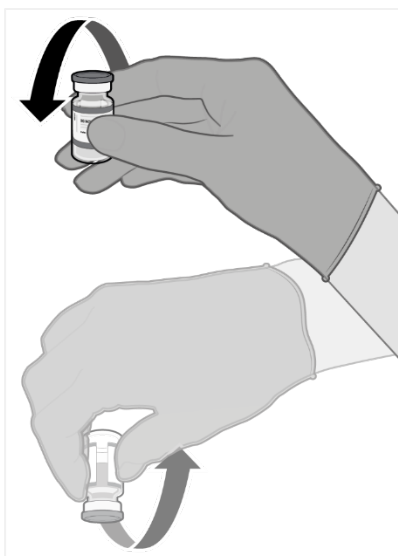
Osobama koje su teško imunokompromitirane treću dozu može se dati najmanje 28 dana nakon druge doze.

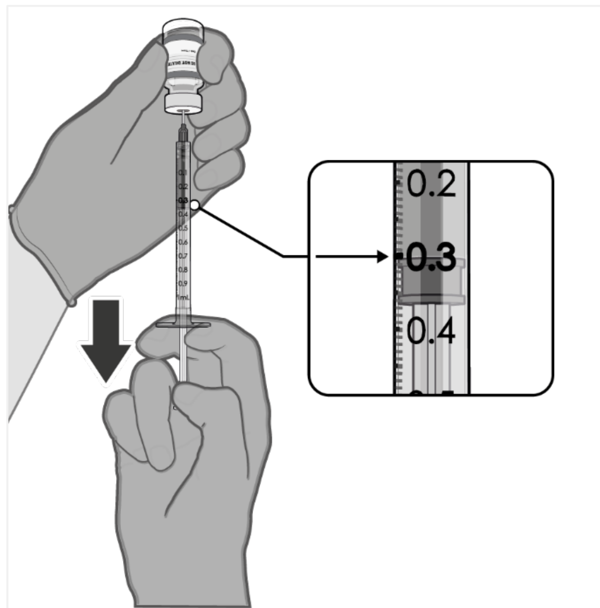
<u>Sljedivost</u>

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za rukovanje
Comirnaty mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

PROVJERA DOZE	
DO NOT DILUTE Date / Time: **Sivi poklopac**	• Provjerite ima li bočica sivi plastični poklopac. Ako bočica ima ljubičasti plastični poklopac, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za Comirnaty 30 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju.

RUKOVANJE PRIJE PRIMJENE	
 **Čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C, zapisati novi datum roka valjanosti na kutiju**	• Ako se višedozna bočica čuva zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrznu; pakiranju od 10 bočica može biti potrebno 6 sati da se odmrzne. Pazite da bočice budu potpuno odmrznute prije primjene. • Nakon što su bočice prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C na kojoj će se čuvati, zapišite novi datum isteka roka valjanosti na kutiju. • Neotvorene bočice mogu se čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C unutar roka valjanosti od 6 mjeseci. • Druga je mogućnost odmrznuti pojedinačne zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C. • Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.
 **Pažljivo 10 puta**	• Pažljivo okrenite bočicu 10 puta kako biste promiješali sadržaj prije upotrebe. Nemojte je tresti. • Prije miješanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice. • Nakon miješanja, cjepivo mora izgledati kao bijela do gotovo bijela disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti cjepivo.

<table>
<tr><th colspan="2">PRIPREMA POJEDINAČNIH DOZA OD 0,3 ml CJEPIVA COMIRNATY</th></tr>
<tr>
<td>


0,3 ml cjepiva
</td>
<td>

Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
Izvucite 0,3 ml cjepiva Comirnaty.

Potrebno je upotrebljavati štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom kako bi se iz jedne bočice izvuklo 6 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara.

Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje šeste doze iz iste bočice.
Jedna doza mora sadržavati 0,3 ml cjepiva.
Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,3 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
Svo neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 12 sati nakon prvog probijanja čepa bočice. Zabilježite odgovarajući datum/vrijeme na bočicu.

</td>
</tr>
</table>

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.